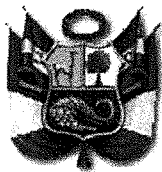


REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 31 de DICIEMBRE de 2019

VISTOS:

El Informe N° 144-2019-OO-OGPP/INEN de fecha 11 de diciembre de 2019 de la Oficina de Organización, el Informe N° 411-2019-DNCC-DICON/INEN de fecha 13 de diciembre de 2019 del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, Informe N° 447-2019-DICON/INEN de fecha 13 de diciembre de 2019 y el Informe N° 1361-2019-OAJ/INEN de fecha 26 de diciembre de 2019 de la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

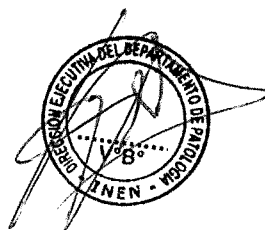
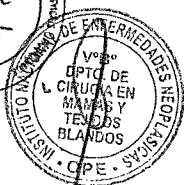
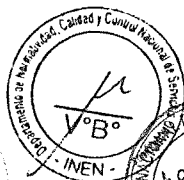
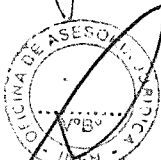
Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el diario oficial El Peruano, con fecha 11 de enero del 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones – ROF, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes órganos y unidades orgánicas;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Norma para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud, establece que la Guía Técnica (...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (...);

Que, con referencia al Informe N° 447-2019-DICON/INEN de fecha 13 de diciembre de 2019, la dirección de Control del Cáncer remite el Documento Técnico Manejo Multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante del Cáncer de mama HER 2 (+) y Triple Negativo", a fin de continuar con el flujo de aprobación;

Que, mediante Informe N° 411-2019-DNCC-DICON/INEN de fecha 13 de diciembre de 2019, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, emite su conformidad, en relación al proyecto del documento normativo





denominado "Documento Técnico Manejo Multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante del Cáncer de mama HER 2 (+) y Triple Negativo";

Que, a través del Informe N° 144-2019-OO-OGPP/INEN de fecha 11 de diciembre de 2019, la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable, en relación al proyecto del documento normativo denominado "Documento Técnico Manejo Multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante del Cáncer de mama HER 2 (+) y Triple Negativo";

Que, con Informe N° 1361-2019-OAJ/INEN de fecha 26 de diciembre de 2019 la Oficina de Asesoría Jurídica opina que resulta viable la aprobación del anteproyecto denominado: "Documento Técnico Manejo Multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante del Cáncer de mama HER 2 (+) y Triple Negativo" del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, documento que es concordante con los Objetivos Estratégicos Institucionales;

Que, el documento normativo, Documento Técnico: "Documento Técnico Manejo Multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante del Cáncer de mama HER 2 (+) y Triple Negativo" tiene como finalidad contribuir a la obtención de los objetivos de la neoadyuvancia y adyuvancia con el óptimo manejo multidisciplinario oportuno siguiendo los estándares internacionales del cáncer de mama (HER 2 y triple negativo TNBC) en el INEN;

Contando con los vistos buenos de la Sub Jefatura Institucional, la Gerencia General, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, la Dirección de Control de Cáncer, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, la Dirección de Medicina, el Departamento de Oncología Médica, el Departamento de Patología, la Dirección General de Cirugía, el Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN;

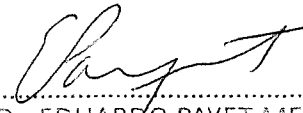
En uso de las atribuciones y facultades conferidas en el Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN y la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

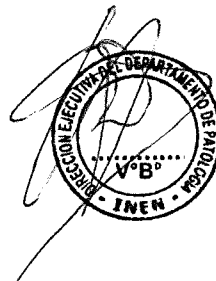
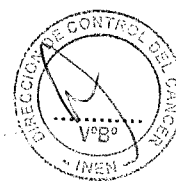
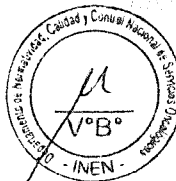
SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR el documento normativo denominado "**DOCUMENTO TECNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**", que en anexo forma parte integrante de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE.


Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS





PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECCIÓN DE CIRUGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE MAMAS Y TEJIDOS BLANDOS

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA

Lima – Perú
2019

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludMinisterio Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

Implementación
2019

Versión
V.01

Dr. Eduardo Payet Meza

Jefatura Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Gustavo Sarria Bardales

Sub jefatura Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado

Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dr. Henry Gómez Moreno

Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Francisco Berrospi Espinoza

Director General
Dirección de Cirugía
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. José Cotrina Concha

Director Ejecutivo
Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Roxana Regalado Rafael

Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Rolando Henry Guerra Miller

Directora Ejecutiva
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Elaborado por:

➤ **Departamento de Oncología Médica**

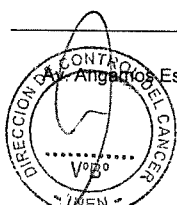
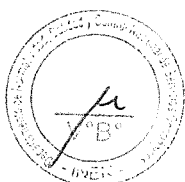
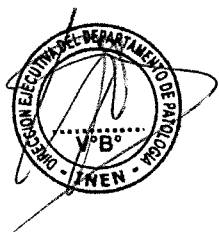
- Dr. Henry Gómez Moreno
- Dra. Silvia Neciosup Delgado
- M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
- M.C. Carlos Castañeda Altamirano
- M.C. Mónica Calderón Anticona
- M.C. Carlos Munive Huari
- M.C. Hugo Fuentes Rivera
- M.C. Bruno Muñante Luna
- M.C. Zaida Morante Cruz
- M.C. Karina Aliaga Llerena
- M.C. Fernando Valencia Juárez
- M.C. Guillermo Valencia Mesías
- M.C. Marco Gálvez Niño
- M.C. Angela Leonardo Carbajal
- M.C. Patricia Rioja Viera

➤ **Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos**

- M.C. José Cotrina Concha
- M.C. Jorge Abugattás Saba
- M.C. Jorge Dunstan Yataco
- M.C. José Galarreta Zegarra
- M.C. Miguel de la Cruz Sacasqui
- M.C. Marco Velarde Méndez
- M.C. Martín Falla Jiménez
- M.C. Gabriela Calderón Valencia
- M.C. Sheila Vilchez Santillán
- M.C. Zulma Mendoza Velásquez
- M.C. Miguel Pinillos Portella
- M.C. María Ramos Pérez
- M.C. Milagros Amorín Ocampo

➤ **Departamento de Patología**

- M.C. Rolando Henry Guerra Miller
- M.C. Esperanza Milla Noblega



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019

Versión
V.01

- M.C. Rosa Osorio Anaya
- M.C. Ebert Torres Malca

Revisión:

➤ **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**

- M.C. Iván Belzusrri Padilla
- M.C. MG Carmela Barrantes Serrano
- Lic. Yoseline Aznarán Isla

➤ **Oficina de Organización**

- Lic. Ángel Winston Ríquez Quispe
- Bach. Sharon C. Flores Salazar



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	7
II. FINALIDAD	7
III. OBJETIVOS	8
3.1 OBJETIVO GENERAL	8
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN	8
V. BASE LEGAL	8
VI. CONTENIDO	9
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES	9
6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR	12
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10	12
6.4 METODOLOGÍA	13
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES	17
6.5.1 DEFINICIÓN	17
6.5.2 CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE MAMA	17
6.5.3 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA	18
6.5.4 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE	18
6.5.5 RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO	19
6.5.6 PLAN DE TRABAJO	21
6.5.7 CÁNCER DE MAMA HER2 (+)	23
6.5.8 CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO	25
6.5.9 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	25
6.5.10 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA	26
6.5.11 ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA	26
6.5.12 ADYUVANCIA EXTENDIDA	27
6.3 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	27
6.3.1 NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA HER2 (+)	27
6.3.1.1 REGÍMENES RECOMENDADOS	31
6.3.2 NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO	35
6.3.2.1 REGÍMENES RECOMENDADOS	37
6.3.3 TIEMPO QUIRÚRGICO POSTERIOR A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	39
6.3.4 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA POST NEOADYUVANCIA.	40
6.3.5 MANEJO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA.	42
6.3.6 BIOMARCADORES EN NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA	44



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.3.7 AVANCES DE TERAPIA DIRIGIDA EN NEOADYUVANCIA/ ADYUVANCIA PARA ENFERMEDAD HER2 (+) y TNBC 45

VII. RESPONSABILIDADES 49

VIII. ANEXOS 49

ANEXO N° 1 50

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS 50

ANEXO N° 2 53

INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO 53

ANEXO N° 3 55

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE MAMA – OMS 4TA EDICION 2012 55

ANEXO N° 4 57

SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA 57

ANEXO N° 5 58

ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN. 58

ANEXO N° 6 70

COMPARACIÓN DE pCR, RCB Y Yajcc 70

ANEXO N° 7 71

TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE 71

ANEXO N° 8 71

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO 71

ANEXO N° 9 72

REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CÁNCER DE MAMA HER2 (+) 72

ANEXO N° 10 75

REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO 75

ANEXO N° 11 77

REGÍMENES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE - ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA 77

ANEXO N° 12 78

REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA ADYUVANCIA EXTENDIDA 78

ANEXO N° 13 79

SEGUIMIENTO 79

ANEXO N° 14 80

MODELO DE DIAGNOSTICO ANALÍTICO ESTANDARIZADO EN CARCINOMA INFILTRANTE DE MAMA – EVALUACIÓN DE RESPUESTA A NAT: RCB. DPTO. PATOLOGÍA - INEN 80

IX. BIBLIOGRAFÍA 84



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna de mayor incidencia y mayor mortalidad por cáncer en mujeres. La Sociedad Americana de Oncología calcula que aprox. 249'000 mujeres americanas serán diagnosticadas de cáncer de mama y 40'000 morirán por la enfermedad en el 2016(1). Globocan 2018 estimó la incidencia y mortalidad por cáncer de mama de 43.9 por 100'000 habitantes a nivel global, con un total de 2'088'849 casos, 626'679 muertes o 13.0 por 100'000 habitantes, respectivamente. Para el 2040 se ha estimado una incidencia de 3'059'829 casos y 991'904 muertes, respectivamente(2). En Perú, el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana estimó una incidencia de 6'030 casos nuevos en el periodo 2010-2012 y 21 casos en varones, con una tasa de incidencia de 40.9 por 100'000 y una tasa de mortalidad de 10.7 por 100'000 mujeres, representando el 18.3% de todas las neoplasias malignas en mujeres y siendo considerada la primera causa de muerte en mujeres(3).

En el INEN entre los años 2000-2017, según datos epidemiológicos se tiene una incidencia de 21'279 nuevos casos, siendo el segundo cáncer con mayor incidencia en nuestro país. En los países occidentales, la mortalidad se ha reducido en los últimos años, debido a la mejoría del tratamiento y detección temprana. Sin embargo, el cáncer de mama continúa liderando la mortalidad relacionada con el cáncer alrededor del mundo(4).

Esta enfermedad se puede dividir en cuatro subtipos principales: cáncer de mama luminal A, luminal B, HER2 (+) y triple negativo, siendo factores predictivos y pronósticos en el cáncer de mama(5). Dentro de los subtipos, el cáncer de mama HER2 (+) corresponde el 15-20% de todos los casos, y el cáncer de mama triple negativo (TNBC) ocupa un 10-20% del total de casos, siendo ambos tumores considerados de alto riesgo por su naturaleza agresiva y mayor riesgo de recurrencia local y a distancia. Durante los últimos 20 años, el tratamiento ha evolucionado notablemente con el desarrollo de terapias citotóxicas y terapia dirigida a subtipos específicos(6).

La elección del tratamiento depende del estadiaje, el tipo histológico, e inmunofenotipo, siendo la cirugía la terapia de elección en los estadios tempranos y la terapia combinada con cirugía, quimioterapia y radioterapia para la enfermedad temprana y localmente avanzada(7).

El tratamiento sistémico neoadyuvante consiste en la administración de quimioterapia, terapia biológica y/o terapia hormonal preoperatoria con el objetivo de mejorar la cirugía y los resultados locales convertirlos en operables y/o facilitar las condiciones clínicas para realizar una cirugía conservadora de la mama (cirugía menos radical), además de determinar sensibilidad del tumor a la terapia sistémica(8).

El tratamiento adyuvante consiste en la administración de fármacos tras una intervención quirúrgica con la racional de eliminar o disminuir las células cancerígenas a nivel microscópica. El objetivo del tratamiento es disminuir las probabilidades de recaída o muerte(9).

La respuesta patológica completa (pCR) es un factor surrogado importante de buen pronóstico (menor riesgo de recurrencia). De acuerdo a las modalidades de tratamiento, se puede incrementar la pCR. Es por ello que la recomendación en los cánceres de mama de alto riesgo (HER2 y triple negativo) es el inicio de neoadyuvancia previo a la cirugía(9).

II. FINALIDAD

Contribuir a la obtención de los objetivos de la neoadyuvancia y adyuvancia con el óptimo manejo multidisciplinario oportuno siguiendo los estándares internacionales del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo (TNBC) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019

Versión
V.01

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el manejo multidisciplinario neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo (TNBC).

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 3.2.1 Establecer las directrices para el plan de trabajo inicial del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.
- 3.2.2 Establecer las directrices para el uso de citotóxicos del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.
- 3.2.3 Establecer las directrices para el uso de terapia dirigida del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.
- 3.2.4 Establecer las directrices para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.
- 3.2.5 Establecer una valoración de la respuesta patológica post tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones contenidas en el presente Documento Técnico normativo son de cumplimiento obligatorio para el personal asistencial que labora en el Departamento de Oncología Médica, Departamento de Cirugía de Mamas y Tejidos Blandos y en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN.

V. BASE LEGAL

- Ley 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con autonomía administrativa y con Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, se calificó al INEN como Órgano Público Ejecutor.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud y su Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud y su Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

- Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, que modifica la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA, que incorpora el numeral 8.7 en el capítulo VIII de Disposiciones Complementarias Transitorias de la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios – SISMED" aprobada con Resolución Ministerial N° 116-2018/MINSA.
- Resolución Jefatural N° 207-2017-SIS, que aprueba la Directiva Administrativa N° 002-2017-SIS-GNF-V.01 "Directiva Administrativa que establece el Proceso de Valoración de las Prestaciones de Salud del Seguro Integral de Salud".
- Resolución Jefatural N° 276-2019-I/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

VI. CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

AC	Adriamicina-Ciclofosfamida
AJCC	American Joint Commission of Cancer
BCG	Biopsia de ganglio centinela
CC	Cirugía conservadora
CCA	Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network
CCO	Cancer Care Ontario
CHF (ICC)	Insuficiencia cardiaca congestiva
DFS	Sobrevida libre de enfermedad
DRA	Diseccción radical de axila
dd	Dosis densa
EBC	Early-breast cancer
EC	Estadío clínico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
FDA	United States Food and Drug Administration
FISH	Hibridación fluorescente in situ
GPC	Guía de Práctica Clínica
HER2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
iDFS	Sobrevida libre de enfermedad invasiva
IHC	Inmunohistoquímica
ISH	Hibridación in situ
Ki67	Antígeno ki67 (nuclear protein)
LVEF (FEVI)	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
NAT	Tratamiento neoadyuvante
N+	Ganglio (nodo) positivo
N-	Ganglio (nodo) negativo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
ORR (TRO)	Tasa de respuesta objetiva
OS	Sobrevida global
pCR	Respuesta patológica completa
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Sobrevida libre de progresión
QNA (PST)	Quimioterapia neoadyuvante
RCB	Residual Cancer Burden
RD	Enfermedad residual
RH	Receptores hormonales
RT	Radioterapia
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

TC	Docetaxel-Ciclofosfamida
T-DM1	Ado-Trastuzumab emtansina
TH	Paclitaxel-Trastuzumab
TILs	Linfocitos infiltrantes del tumor (Tumor-Infiltrating Lymphocytes)
TNBC	Cáncer de mama triple negativo
TNM	Tumor, Node, Metastases

6.1.2 DEFINICIONES

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Sobrevida libre de progresión (PFS)*	Período de tiempo desde la randomización (o administración de primer fármaco) hasta uno de los siguientes eventos: - Progresión radiológica confirmada (ejm: fecha de imagen) de la enfermedad avanzada. - Muerte por cualquier causa.
Sobrevida global (OS)*	Periodo de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente por cualquier causa.
Tasa de respuesta objetiva (ORR)*	Porcentaje de pacientes con reducción y/o desaparición del tamaño tumoral después de un tratamiento. Es una medición física del tamaño del tumor, y se considera como un indicador de la eficacia del tratamiento. Es la suma de respuesta completa (CR) y respuesta parcial (PR)
Sobrevida libre de enfermedad (DFS, RFS)*	Periodo de tiempo después de que finaliza el tratamiento primario para un cáncer en estadio temprano en el que el paciente sobrevive sin ningún signo o síntoma debido al cáncer. En un ensayo clínico, la medición de la DFS es una forma de evaluar respuesta un nuevo tratamiento.
Sobrevida libre de eventos (EFS)*	Tiempo desde la randomización a alguno de los siguientes eventos: progresión de enfermedad que impide la cirugía, recurrencia local o a distancia, segunda neoplasia maligna o muerte por cualquier causa.
Sobrevida libre	Tiempo desde la randomización hasta la fecha de la

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

de enfermedad invasiva (IDFS)**	primera ocurrencia de los siguientes eventos: recurrencia de cáncer de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo locorregional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recurrencia a distancia o muerte por cualquier causa.
Respuesta patológica completa (pCR)***	Solo puede ser determinada por histopatología, se define como la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos (ypT0N0 ó ypTisN0). La presencia de cáncer in situ luego de tratamiento en la ausencia de enfermedad invasiva residual constituye una pCR.
Sobreexpresión del HER2****	Resultado de inmunohistoquímica (IHC) 3+. Si el resultado es 2+ (equivoco), se debe realizar recuento con ISH (hibridación in situ) según el test HER2/neu.
Amplificación del HER2****	Validado por una prueba de ISH: • Grupo 1: Ratio HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 y número de copias promedio HER2 ≥ 4.0 signals/cell • Grupo 2: Ratio HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0 y número de copias promedio HER2 < 4.0 signals/cell y IHC 3+ • Grupo 3: Ratio HER2/CEP17 ratio < 2.0 y número de copias promedio HER2 ≥ 6.0 signals/cell y IHC 2+ ó 3+ • Grupo 4: Ratio HER2/CEP17 ratio < 2.0 y número de copias promedio HER2 ≥ 4.0 y < 6 signals/cell y IHC 3+
*NCI Dictionary of Cancer Terms from NIH (National Cancer Institute). 2019 *Efficacy endpoints in Oncology. PhUSE 2013 **Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. KATHERINE trial. N Engl J Med 2019; 380:617-628. ***FDA. Pathological Complete Response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: use as an endpoint to support accelerated approval. 2014. ****Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. 2018	

6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento multidisciplinario neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo.

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

CÁNCER DE MAMA	
CÓDIGO CIE-10	NOMBRES DE NEOPLASIAS



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

C50	Neoplasias malignas de mama
C50.0	Neoplasia maligna de pezón y areola
C50.1	Neoplasia maligna de porción central de mama
C50.2	Neoplasia maligna de cuadrante superior interno de mama
C50.3	Neoplasia maligna de cuadrante inferior interno de mama
C50.4	Neoplasia maligna de cuadrante superior externo de mama
C50.5	Neoplasia maligna de cuadrante inferior externo de mama
C50.6	Neoplasia maligna de cola axilar de mama
C50.8	Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de mama
C50.9	Neoplasia maligna de localización no especificada de mama

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

- Las directrices del tratamiento médico citotóxico y terapia dirigida, se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(10), European Society for Medical Oncology (ESMO)(11), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(12), Cancer Care Ontario (CCO), y el Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA).
- La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada (**Anexo N° 1**).
- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N° 1). Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, NCCN)**, según corresponda.

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN.

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

- La European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (Tabla N° 2). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(I, ESMO)**, según corresponda.

Tabla N° 2: Jerarquización de la evidencia de ESMO.

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.

Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.

- La National Institute for Health and Care Excellence (NICE), realiza una "declaración de calificación" considerando la solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, el grado de consenso y los costos y la rentabilidad de una intervención. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(2018, NICE)**, según corresponda.
- El Cancer Care Ontario (CCO) ha elaborado GPC, según el proceso metodológico del Programa en Atención Basada en Evidencia (PEBC, siglas en inglés)(Tabla N° 3). Se incluye la GPC "The role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer" (2011), "The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer" (2011), "Diagnostic Imaging in Breast Cancer" (2012), "Baseline Staging Test in Primary Breast Cancer" (2011), "The Utility of PET/CT in Breast Cancer (Stages II-IV): An Evidence Summary" (2014). Se realiza una descripción narrativa de las recomendaciones y la evidencia que sustenta la recomendación. Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Alta, CCO)** respectivamente.

Tabla N° 3: Jerarquización de la evidencia de CCO.



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

FUERZA DE LA EVIDENCIA	DEFINICIÓN
Alta	Confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (es decir, el equilibrio de los beneficios y daños) y que es muy poco probable que una mayor investigación cambie la magnitud o dirección de este efecto neto.
Intermedia	Confianza intermedia de que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. No es probable que nuevas investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y la dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y/o dirección de este efecto neto.
Insuficiente	La evidencia es suficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. El uso de la opinión consensuada de los expertos es razonable para informar los resultados relacionados con el tema.

- La Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA), asigna el nivel de evidencia de acuerdo con los criterios de jerarquía de evidencias del NHMRC (Tabla N° 4). Se revisa la GPC "The pathology reporting of breast cancer" (2008) con mención del nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: (I, CCA), según corresponda.

Tabla N° 4: Jerarquización de la evidencia CCA.

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Una revisión sistemática de los estudios nivel II.
II	Un ensayo controlado aleatorizado.
III 1	Un ensayo controlado pseudo aleatorizado (es decir, asignación alternativa o algún otro método).
III 2	Un estudio comparativo con controles concurrentes: Ensayo experimental no aleatorizado. Estudio de cohorte. Estudio de casos y controles. Series de tiempo interrumpidas con un grupo de control.
III 3	Un estudio comparativo sin controles concurrentes: Estudio de control histórico. Dos o más estudios con un solo brazo. Series temporales interrumpidas sin un grupo de control paralelo.

**DOCUMENTO TÉCNICO
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

IV

Serie de casos con resultados posteriores a la prueba o pre-prueba / post-prueba.

Adaptado de Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica. Niveles de evidencia y grados del NHMRC para recomendaciones. Canberra: NHMRC; 2009.

- Con respecto a las directrices del tratamiento citotóxico y terapia biológica:
 - o El presente Documento Técnico Manejo Multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante del Cáncer de Mama HER2 (+) y Triple Negativo, considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia reguladora nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
 - o La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
 - o La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA.

6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (<https://portal.inen.sld.pe/>).
- Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, afiches, etcétera) así como considerar al presente Documento Técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según RM N° 540-2011/MINSA.
- Se realizará la monitorización de la implementación a través de indicadores, el cual será evaluado con una frecuencia semestral (**Anexo N° 2**).

6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- La actualización del Documento Técnico se realizará con una frecuencia anual.
- La actualización se realizará en un período menor cuando existan:
 - o Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
 - o Reciente aprobación de drogas por la agencia reguladora nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
 - o Indicaciones consideradas en el presente manual que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

- La decisión del tratamiento médico y quirúrgico está basada en el juicio clínico del médico oncólogo y cirujano oncólogo de mamas y tejidos blandos, respectivamente. Este Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico.
- La elección del tratamiento neoadyuvante/adyuvante se realizará valorando el estadio clínico, diagnóstico histológico, inmunofenotipo y condición clínica del paciente.
- El diagnóstico histológico será realizado por el Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con el estudio histopatológico de otra institución, se procederá a su revisión correspondiente. De no contar con material histológico suficiente, se solicitará nueva biopsia core.
- Las histologías que conforman el cáncer de mama están basadas en la clasificación internacional de tumores de mama de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(13).
- El diagnóstico de amplificación de HER2 será realizado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio molecular de otra institución, se aceptará estudios de instituciones pertenecientes al MINSA.

6.5.1 DEFINICIÓN

El cáncer de mama comprende un grupo heterogéneo de neoplasias que se inician en la unidad ductolobular de la mama. Las células del cáncer de mama pueden diseminarse a través de la sangre o de los vasos linfáticos y llegar a otras partes del cuerpo, adherirse a los tejidos, formando metástasis(14).

6.5.2 CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE MAMA

6.5.2.1 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA CÁNCER DE MAMA:

Histopatológicamente, el cáncer de mama se subclasifica en los siguientes grupos (**Anexo N° 3**):

- A. De tipo no especial (no específico o NST, sin otra especificación o NOS), representan la mayoría (>70%)
- B. De tipo especial o específico:
 - Carcinoma lobulillar
 - Carcinoma tubular
 - Carcinoma cribiforme
 - Carcinoma mucinoso
 - Carcinoma con hallazgos medulares
 - Carcinoma con diferenciación apocrina
 - Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello
 - Carcinoma micropapilar
 - Carcinoma metaplásico
 - Carcinoma con hallazgos neuroendocrinos
 - Carcinoma secretor
 - Carcinoma papilar

6.5.2.2 SUBTIPOS DEL CÁNCER DE MAMA:

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Los subtipos del cáncer de mama son: luminal A, luminal B, HER2 (+) y triple negativo(14). (Anexo N° 4).

6.5.3 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA

La agrupación por estadios se realiza basados en la clasificación propuesta por la AJCC versión 8(15). (Anexo N° 5).

6.5.4 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Estudios randomizados de quimioterapia demuestran similares resultados para los pacientes que reciben el mismo tratamiento preoperatorio comparado con postoperatorio(10)(11)(16)(17).	2A, NCCN IIA, ESMO
2	Quimioterapia neoadyuvante permite la conversión de tumores quirúrgicamente inoperables en tumores operables, Además puede incrementar la tasa de conservación de la mama, minimizar la extensión de cirugía axilar, y permite la oportunidad de determinar la respuesta clínica y patológica al tratamiento sistémico(10)(16)(18).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE Alta, CCO
3	Quimioterapia adyuvante permite eliminar o disminuir la micrometástasis, con posibilidad de disminuir la recaída o incrementar la sobrevida(10)(16)(18).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE Alta, CCO
4	Respuesta patológica completa (pCR) a la quimioterapia neoadyuvante está asociada con una mayor sobrevida libre de enfermedad(16)(19)(20).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE
5	En general, los regímenes recomendados en el set adyuvante pueden ser considerados en el set neoadyuvante(10)(16)(21).	2A, NCCN IA, ESMO
6	La duración del tratamiento anti-HER2 neo/adyuvante se contabiliza desde la primera dosis del fármaco hasta completar 1 año o 52 semanas de tratamiento, comenzado antes o después de la cirugía(23).	1, NCCN IIA, ESMO 2018, NICE
7	El uso de bloqueo dual con Trastuzumab/Pertuzumab puede ser considerado en pacientes de "alto riesgo" (definidos como N+ o RH-)(31).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE Alta, CCO



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

8	Los pacientes que presentan progresión/recurrencia de enfermedad durante tratamiento neoadyuvante/ adyuvante deben tener evaluación con junta médica multidisciplinaria para decidir conducta terapéutica(21).	2A, NCCN VA, ESMO
---	--	------------------------------

6.5.5 RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO

CÁNCER DE MAMA HER2 (+)		
RECOMENDACIONES GENERALES PARA NEOADYUVANCIA		
Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) $\geq$ cT2 y/o cN1, se recomienda tratamiento anti-HER2 neoadyuvante(10)(11)(16)(31).	2A, NCCN IB, ESMO 2018, NICE Alta, CCO
2	Pacientes con tumores HER2 (+) deben ser tratados con quimioterapia neoadyuvante incorporando terapia anti-HER2 por al menos 9 semanas en tumores T2 o mayores, N1+(16)(22).	2A, NCCN IA, ESMO
3	La respuesta tumoral debe ser evaluada en cada consulta de control. El tratamiento planificado tendrá una duración entre 18-24 semanas previas a la cirugía, esta duración podrá variar de acuerdo a la tolerancia del paciente(21).	2A, NCCN IA, ESMO

CÁNCER DE MAMA HER2 (+)		
RECOMENDACIONES GENERALES PARA ADYUVANCIA		
Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes T1N0, se recomienda iniciar con tratamiento quirúrgico(12)(16).	2018, NICE
2	El tratamiento adyuvante debe ser iniciado sin retraso; la data muestra una disminución significativa de eficacia cuando es administrado >12 semanas luego de la cirugía(21)	IA, ESMO
3	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) >1 cm y pN0 o pN1mi ($\leq$ 2 mm metástasis ganglio axilar) se recomienda quimioterapia adyuvante asociado a terapia anti-HER2(10)	I, NCCN
4	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) 0.6-1 cm y pN0 o pN1mi ($\leq$ 2 mm metástasis ganglio axilar) se recomienda quimioterapia adyuvante asociado a terapia anti-HER2(10)	2A, NCCN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

5	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) operadas con tumor ≤ 0.5 cm y pN0 se puede considerar quimioterapia adyuvante asociado a terapia anti-HER2(10)	2B, NCCN
5	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) ≤ 0.5 cm y pN1mi se puede considerar quimioterapia adyuvante asociado a terapia anti-HER2(10)	2A, NCCN
6	Las pacientes con cáncer de mama HER2(+) N- o N+ y receptores hormonales positivos (RH+) deben recibir terapia endocrina adyuvante al finalizar quimioterapia(10).	1, NCCN IA, ESMO

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO**RECOMENDACIONES GENERALES PARA NEOADYUVANCIA**

Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con cáncer de mama triple negativo T ≥ 2 cm y/o N+, se recomienda tratamiento neoadyuvante(10)(11)(16).	2A, NCCN IB, ESMO

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO**RECOMENDACIONES GENERALES PARA ADYUVANCIA**

Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes T1N0, se recomienda iniciar con tratamiento quirúrgico(12)(16).	2018, NICE
2	En pacientes con cáncer de mama triple negativo pT>1 cm y pN0 o pN1mi (≤ 2 mm metástasis ganglio axilar), se recomienda quimioterapia adyuvante(10).	I, NCCN
3	En pacientes con cáncer de mama triple negativo pT 0.6-1 cm y pN0 o pN1mi (≤ 2 mm metástasis ganglio axilar), se puede considerar terapia adyuvante(10)	2A, NCCN
4	En pacientes con cáncer de mama triple negativo pT ≤ 0.5 cm y pN0 no se recomienda quimioterapia adyuvante(10)	2A, NCCN
5	En pacientes con cáncer de mama triple negativo T ≤ 0.5 cm y pN1mi (≤ 2 mm metástasis ganglio axilar) se puede considerar quimioterapia adyuvante(10).	2A, NCCN
6	En pacientes con cáncer de mama triple negativo pN+ (1 o más metástasis ipsilateral >2 mm) se recomienda quimioterapia adyuvante(10)	I, NCCN



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

6.5.6 PLAN DE TRABAJO

Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Antecedentes y examen físico(10)(11).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE
2	Mamografía bilateral y ecografía de mamas y axilas. Resonancia magnética de mamas (opcional) con especial consideración en tumores ocultos mamográficamente, mamas densas(24).	2A, NCCN IA, ESMO 2009, NICE Alta, CCO
3	Patología (biopsia core de la mama) o revisión de patología(25).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE I, CCA
4	Estudio de la axila con examen clínico, ecografía u otras imágenes y biopsia de ganglio sospechoso(10)(11)(12).	2A, NCCN IA, ESMO 2009, NICE
5	Determinación de inmunofenotipo: status receptor hormonal (receptor estrógeno, receptor de progesterona), status HER2, ki67. Los tumores deben ser agrupados en subtipos intrínsecos, definidos por la histología e IHC(26).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE I, CCA
6	En la interpretación del status HER2 con IHQ (sobrexpresión), se debe valorar el resultado 3+ como HER2 (+), el resultado 1+ como HER2 (-), y el resultado 2+ como equivoco. En caso de resultado equivoco, se realizará una prueba de FISH(26).	2A, NCCN IA, ESMO 2009, NICE Alta, CCO I, CCA
7	En la interpretación de FISH (amplificación), se considera el resultado ≥ 2.2 como amplificado(26).	2A, NCCN 2009, NICE Alta, CCO I, CCA
8	El estadiaje de enfermedad debe ser realizado de acuerdo con el sistema de estadiaje AJCC TNM(10)(11)	2A, NCCN IA, ESMO
9	Hemograma completo, creatinina, perfil hepático (incluye fosfatasa alcalina), perfil ingreso banco sangre, serológicos completos, CA 15-3 está recomendado antes de cirugía o tratamiento adyuvante(10)(11)(13).	2A, NCCN VA, ESMO Insuficiente, CCO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019

Versión
V.01

10	Tomografía de tórax e imagen de abdomen completo (tomografía, ecografía o RMN abdomen completo con contraste) pueden ser considerados en pacientes con: cN+, tumores grandes (por ejm: ≥ 5 cm), biología agresiva (HER2 (+), TNBC) o signos/síntomas clínicos o valores de laboratorio que sugieren la presencia de metástasis. Tomografía de cerebro si paciente tiene síntomas neurológicos(10)(11)(12).	2A, NCCN IIIA, ESMO Baja, CCO
11	Gammagrafía ósea puede ser recomendado en pacientes de alto riesgo (por ejm: tumores grandes o alta carga tumoral, biología agresiva, presencia de signos o síntomas que sugieren la presencia de metástasis (por ejm: dolor óseo localizado) o elevación de fosfatasa alcalina)(10)(11)(12).	2B, NCCN IIIA, ESMO
12	PET/CT (opcional). Se recomienda el uso en situaciones donde los estudios estándar de imágenes no son concluyentes o sospechosos, especialmente para determinar compromiso nodal en el escenario de enfermedad localmente avanzada, o metástasis en el escenario de enfermedad avanzada(12)(28).	2B, NCCN VA, ESMO Insuficiente, CCO
13	Luego del resultado de la biopsia core o revisión de láminas que confirme un TNBC o HER2 (+) que vayan a ir a neoadyuvancia, se colocará un clip marcador o carbón localizador en el tumor primario como guía para la identificación de la zona donde estuvo el tumor en caso se logre respuesta clínica y radiológica completa(27).	2A, NCCN VA, ESMO
14	El reporte postoperatorio de las piezas quirúrgicas debe ser de acuerdo al sistema patológico TNM, que debe incluir: • El número, localización y diámetro máximo de los tumores removidos y porcentaje del componente in-situ. • El número total de nodos positivos, así como la extensión de metástasis de los nodos (células tumorales aisladas, micrometástasis (0.2-2 mm), macrometástasis +/- extensión extracapsular. • El tipo histológico y grado de tumor usando un sistema estandarizado. • Evaluación de los márgenes de resección, incluyendo la localización y la distancia mínima del margen. • Invasión vascular/perineural. • Inmunohistoquímica (RH, HER2, ki67)(10)(11)(12)	2A, NCCN IA, ESMO I, CCA



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

15	Consejería genética si el paciente está en riesgo de cáncer de mama hereditario (alto riesgo), por ejemplo: • Historia familiar de cáncer de mama, ovario, páncreas y/o cáncer de próstata metastásico • Diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años • Diagnóstico de TNBC antes de los 60 años • Historia personal de cáncer de ovario o segundo cáncer de mama o sexo masculino(29).	2A, NCCN IIA, ESMO 2018, NICE
16	Consejería sobre fertilidad si se encuentra en estado premenopáusico, test de embarazo en todas las mujeres con potencial sospecha de embarazo(30).	2A, NCCN 2018, NICE

6.5.7 CÁNCER DE MAMA HER2 (+)

REGÍMENES DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE		
Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab como una opción de manejo(32).	2A, NCCN IB, ESMO
2	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab + Pertuzumab como una opción de manejo(33).	2A, NCCN IB, ESMO
3	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel y Trastuzumab como una opción de manejo(34).	2A, NCCN IB, ESMO
4	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida dosis densa, seguido de Paclitaxel y Trastuzumab como una opción de manejo, particularmente en tumores altamente proliferativos(35).	2A, NCCN IB, ESMO
5	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel y Trastuzumab + Pertuzumab como una opción de manejo(36).	2A, NCCN IB, ESMO
6	Se recomienda tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Doxorubicina/Ciclofosfamida dosis densa, seguido de Paclitaxel y Trastuzumab + Pertuzumab como una opción de manejo, particularmente en tumores altamente proliferativos(37).	2A, NCCN IB, ESMO



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

7	En pacientes no candidatos a dosis intensas de antraciclinas o adultos mayores con mal estado funcional, se sugiere tratamiento neoadyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab como una opción de manejo(38).	2A, NCCN
8	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) <2 cm operados NO, se recomienda adyuvancia con Paclitaxel + Trastuzumab como una opción de manejo(38).	2A, NCCN
9	En pacientes no candidatos a dosis intensas de antraciclinas o adultos mayores con mal estado funcional, se sugiere tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Paclitaxel/Trastuzumab + Pertuzumab como una opción de manejo(59)	2A, NCCN

RECOMENDACIONES CON EL USO DE TERAPIA ANTI-HER2

Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	La función cardíaca debe ser monitorizada en pacientes tratados con antraciclinas y/o Trastuzumab. Se debe realizar seguimiento de la fracción de eyección (FEVI) antes del inicio del tratamiento, y cada 3 meses durante la duración del tratamiento(38).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE
2	Se debe suspender Trastuzumab si se tiene una disminución absoluta $\geq 16\%$ en la FEVI de los valores previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites institucionales y una reducción absoluta $\geq 10\%$ de valores pretratamiento(39).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE
3	Trastuzumab puede reiniciarse si dentro de 4-8 semanas la FEVI vuelve a los límites normales y la disminución absoluta (desde el inicio de tratamiento) es $\leq 15\%$. Trastuzumab debe suspenderse permanentemente si se tiene un descenso persistente de la FEVI (>8 semanas) o por suspensión de Trastuzumab en más de 3 ocasiones por miocardiopatía(39).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE
4	No administrar Trastuzumab en historia documentada de insuficiencia cardíaca, arritmias no controladas, enfermedad coronaria sintomática, hipertensión arterial no controlada, enfermedad valvular sintomática(39).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

5	El tratamiento con Trastuzumab por vía endovenosa (dosis ataque 8 mg/kg, seguido de mantenimiento 6 mg/kg cada 3 semanas hasta completar 1 año ó 4 mg/kg con la primera dosis de Paclitaxel, seguido de 2mg/kg semanal hasta completar 1 año) o subcutánea (dosis 600 mg SC dosis estándar cada 3 semanas hasta completar 1 año), debe ser de 12 meses (o 52 semanas) como tratamiento estándar(40).	1, NCCN IA, ESMO 2009, NICE Alta, CCO
6	Trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con quimioterapia basada en antraciclinas, se puede administrar de forma concurrente con los taxanos y su uso es más efectivo que el tratamiento secuencial(40)	2A, NCCN IA, ESMO Alta, CCO

6.5.8 CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

REGÍMENES DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE		
Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con cáncer de mama triple negativo T ≥ 2 cm y/o N+, se sugiere tratamiento neoadyuvante/adyuvante con antraciclinas (Doxorrubicina/Epirubicina) y Ciclofosfamida, seguido de taxanos (Docetaxel cada 3 semanas o Paclitaxel semanal) como una opción de manejo(41).	2A, NCCN IA, ESMO 2018, NICE Alta, CCO
2	En pacientes con cáncer de mama triple negativo se sugiere tratamiento neoadyuvante con antraciclinas (Doxorrubicina) dosis densa (ddAC), seguido Paclitaxel semanal como una opción de manejo. Puede ser aceptable la administración secuencial de Paclitaxel seguido de ddAC(42),	2A, NCCN IA, ESMO
3	En pacientes con cáncer de mama triple negativo se sugiere tratamiento neoadyuvante/adyuvante con Docetaxel/Ciclofosfamida como una opción de manejo(43).	2A, NCCN IA, ESMO
4	Los regímenes basados en platino (usualmente Carboplatino) han sido propuestos como opción de tratamiento neoadyuvante en TNBC, aumentando la tasa de pCR. Su uso se debe de valorar en situaciones especiales(44)(45).	2A, NCCN IC, ESMO 2018, NICE

6.5.9 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO		
Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019

Versión
V.01

1	En pacientes expuestos a quimioterapia neoadyuvante que logren respuesta clínico - radiológica parcial o completa, se recomienda mastectomía total o cirugía conservadora con disección axilar en el nivel I y II y/o biopsia de ganglio centinela(46).	2A, NCCN
2	En pacientes con cáncer de mama sin evidencia clínica o radiológica de compromiso ganglionar previo al tratamiento neoadyuvante o en aquellas pacientes con biopsia negativa de alguna lesión axilar sospechosa, se recomienda realizar biopsia de al menos 2 ganglio centinela posterior al tratamiento neoadyuvante(47).	3, NCCN
3	En pacientes con cáncer de mama con compromiso axilar clínico o radiológico (cN+) previo al tratamiento neoadyuvante, se recomienda disección radical de axila independiente de la respuesta alcanzada post quimioterapia neoadyuvante(48).	1, NCCN
4	En pacientes con cáncer de mama con biopsia de ganglio centinela positivo posterior a la neoadyuvancia (ypN+), se recomienda disección radical de axila(48).	1, NCCN
5	En pacientes con cáncer de mama temprano, se recomienda mastectomía o cirugía conservadora seguida de radioterapia(10)(11).	1, NCCN

6.5.10 VALORACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA

CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		
Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Se recomienda evaluar la respuesta patológica de preferencia empleando el sistema RCB (Residual Cancer Burden) para cuantificar enfermedad residual. Otros métodos pueden ser empleados según la preferencia institucional. El estadio post tratamiento, usando el sistema TNM puede ser incluido(73).	2A, NCCN IA, ESMO

6.5.11 ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA

CÁNCER DE MAMA HER2 (+)		
Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En una paciente con cáncer de mama HER2 (+) y enfermedad residual (+) luego de neoadyuvancia (basada en quimioterapia y/o terapia dirigida), se recomienda el uso de Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1) adyuvante por 14 ciclos(10)(86).	I, NCCN IA, ESMO



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

2	Si T-DM1 se discontinúa por toxicidad, entonces continuar con Trastuzumab +/- Pertuzumab hasta completar 1 año de terapia(10)(86).	I, NCCN
3	Si T-DM1 no se encuentra aprobado o disponible, se debe de continuar con la terapia anti-HER2 usada en la neoadyuvancia(11).	IA, ESMO
4	En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) sin enfermedad residual luego de neoadyuvancia (basada en quimioterapia y/o terapia dirigida), se recomienda completar hasta 12 meses de terapia anti-HER2(10)(11).	I, NCCN IA, ESMO 2018, NICE

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO		
Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con TNBC y enfermedad residual luego de quimioterapia neoadyuvante (basada en antraciclinas y taxanos), se recomienda terapia adyuvante con Capecitabina por 6 meses(81).	2A, NCCN IB, ESMO

6.5.12 ADYUVANCIA EXTENDIDA

CÁNCER DE MAMA HER2 (+)		
Nº	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Terapia anti-HER2 extendida con Neratinib en pacientes que completaron 1 año de Trastuzumab puede ser considerada en pacientes con características de "alto riesgo de recurrencia" [pacientes con cáncer de mama RH+ HER2(+) EC II-III, especialmente los que tienen 4 o más ganglios comprometidos, y que han completado Trastuzumab por 1 año], con una apropiada profilaxis antidiarreica(95).	2A, NCCN IB, ESMO

6.3 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.3.1 NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA HER2 (+)

En los pacientes con HER2 sobreexpresado/amplificado, la incorporación de terapia anti HER2 a los regímenes de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante han reportado incremento de la respuesta patológica completa (pCR). Asimismo, la terapia antiHER2 es considerada el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama HER2 (+) en todos los escenarios (neoadyuvancia, adyuvancia, metastásico).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

En general, los regímenes de quimioterapia recomendados en adyuvancia también han demostrado actividad en neoadyuvancia.

A. TRASTUZUMAB

Todos los estudios adyuvantes de Trastuzumab (NSABP B-31, NCCTG N9831, HERA, BCIRG 006) han demostrado un incremento clínicamente significativo de la DFS, y los análisis combinados de NSABP B-31, NCCTG N9831 y HERA muestran incremento significativo en la OS con el uso de Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) de alto riesgo [definido como RH- y N+]. Los 4 estudios evaluaron quimioterapia adyuvante y 12 meses de terapia adyuvante con Trastuzumab, administrada de forma simultánea o secuencial con quimioterapia. La duración de 12 meses de la terapia adyuvante con Trastuzumab se eligió de manera algo arbitraria sin evidencia preclínica o clínica preexistente. Cuando la FDA aprobó Trastuzumab adyuvante en el 2006, 12 meses de terapia adyuvante se convirtieron en el estándar de atención debido a la ausencia de datos de otras duraciones de tratamiento(49)(50). Los beneficios del Trastuzumab son independientes del status del receptor hormonal(34)(51).

Las guías NCCN sugieren que Trastuzumab y quimioterapia puede ser usado en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) >1 cm (categoría 1). Además, puede ser usado en pacientes con cáncer de mama HER2 (+), N- que miden 0.6 a 1 cm (ejm: T1b) y para tumores más pequeños que tiene metástasis ganglionares axilares ≤ a 2 mm (pN1mi). El apoyo de esta recomendación proviene del estudio que muestra un mayor riesgo de recurrencia de pacientes con tumores HER2 (+) y con N- ≤ 1 cm en comparación con aquellos con tumores HER2 (-) del mismo tamaño(38).

Un análisis retrospectivo de paciente con tumores de "bajo riesgo" demuestra que en los cánceres de mama T1a-bN0, la sobreexpresión de HER2 agrega un riesgo de recurrencia del 15-30%. Estas tasas de riesgo son significativamente más altas que las observadas en tumores HER2 (-) de tamaño similar.

Los estudios randomizados de Trastuzumab adyuvante incluían un número limitado de pacientes con EC I. Es por ello que el estudio APT (Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab) demostró el beneficio de Trastuzumab combinado con quimioterapia (taxanos) en pacientes con tumores HER2 (+), N- ≤ de 3 cm (n=406). El 50% de los pacientes tuvo tumores ≤1 cm y 9% tuvo tumores entre 2 y 3 cm. El objetivo primario fue DFS. Como resultados se tuvo que la DFS a los 3 años (3-year DFS) en la población total fue 98.7% (95% IC, 97.6-99.8; P<.0001) y la actualización de DFS a los 7 años fue 93.3% (95% IC, 90.4-96.2) y la OS fue 95.0%. La data sugiere que TH (Paclitaxel-Trastuzumab) adyuvante puede ser considerado como el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de mama HER2 (+) EC I(38).

El Trastuzumab subcutáneo, administrado durante aproximadamente 5 minutos, tiene un perfil farmacocinético y una eficacia no inferior a la administración intravenosa estándar (estudio HannaH, fase 3). Por lo tanto, es una alternativa válida de tratamiento(52).

B. PERTUZUMAB

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG humanizado que tiene mecanismos de acción complementarios al Trastuzumab. Se une al HER2



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

en el dominio 2 e impide la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con EGFR, HER3 y HER4, inhibiendo la señalización intracelular iniciada por ligando a través de 2 vías de señalización importantes, la MAP y PI3K/Akt. La inhibición de estas vías ocasiona detención de crecimiento y apoptosis de las células neoplásicas. Además, activa la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos.

C. PERTUZUMAB EN SET METASTÁSICO

En pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico, Pertuzumab añadido a Trastuzumab y Docetaxel ha demostrado un incremento de la PFS y OS, siendo considerado el estándar de tratamiento en primera línea para cáncer de mama HER2 (+) avanzado según los resultados del estudio CLEOPATRA, con un nivel de evidencia categoría 1 (NCCN)(53).

Estudio CLEOPATRA

(Pertuzumab-Trastuzumab-Docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico en primera línea) (categoría 1, NCCN) (categoría IA, ESMO)(53).

DOCETAXEL	75 mg/m ²	EV	Día 1
	Repetir cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.		
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:
	420 mg	EV	cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:
	6 mg/kg	EV	cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Se estudió pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico. Como resultados, se tuvo un incremento de PFS en primera línea con Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel comparado con placebo, Trastuzumab y Docetaxel. Luego de una mediana de seguimiento de 50 meses, la mediana de OS fue significativamente mayor con Pertuzumab: 56.5 meses (49.3-no alcanzado, IC 95%) comparado con placebo: 40.8 meses (35.8-48.3, IC 95%) (HR=0.68, IC 95%, 0.56-0.84, P<0.001), mostrando una diferencia de 15.7 meses con el uso de la tripleta comparado con el grupo control. La mediana de PFS fue incrementada por 6.3 meses en el grupo de Pertuzumab (HR=0.68, IC 95%, 0.58-0.80)(53).

En junio 2019, un análisis de fin de estudio de CLEOPATRA mostró que el 37% de las pacientes con cáncer de mama metastásico siguen vivas a los 8 años. La mejoría de la OS (8-year OS: 57.1 meses en el grupo de Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel vs. 40.8 meses en el grupo placebo, una diferencia absoluta de 16.3 meses a favor de la tripleta) se mantuvo después de 4 años de seguimiento a largo plazo (99 meses, el máximo fue 120 meses), al igual que los perfiles de seguridad cardiaca(54).

D. PERTUZUMAB EN SET NEOADYUVANTE



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

La quimioterapia con el bloqueo dual anti-HER2 (Trastuzumab y Pertuzumab) ha mostrado un incremento significativo en el ratio de pCR en los estudios pivotaes de neoadyuvancia (NeoSphere pCR: 45.8%, TRYPHAENA pCR 66.2%, BERENICE pCR: 75% en el subtipo HER2 enriquecido por PAM50) cuando es comparado con quimioterapia y un agente anti-HER2 en el escenario preoperatorio. Análisis de los resultados de PFS y DFS de NeoSphere y TRYPHAENA soportan los beneficios de alcanzar pCR(55).

Los estudios que evaluaron seguridad cardiaca como objetivo primario (TRYPHAENA, BERENICE en neoadyuvancia; CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico) han demostrado que el uso de regimenes anti-HER2 (dupleta) no incrementan eventos cardiacos (insuficiencia cardiaca congestiva, cardiotoxicidad a largo plazo).

Con respecto a efectos adversos, Pertuzumab y Trastuzumab están asociados con un leve incremento de toxicidad con la terapia de combinación en NeoSphere y TRYPHAENA (incremento de incidencia de diarrea, rash y mucositis; pero no en severidad) y esto tuvo poco impacto en las dosis recibidas, interrupciones/modificaciones de dosis o mortalidad relacionada con el tratamiento(55).

E. PERTUZUMAB EN SET ADYUVANTE

Pertuzumab incrementa la OS en pacientes con enfermedad metastásica cuando se agrega con Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+), e incrementa el ratio de pCR en el set neoadyuvante. En el escenario adyuvante, se ha valorado la eficacia de Pertuzumab y Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) operables con nodo-positivo (N+) o HER2 (+) nodo-negativo (N-) de alto riesgo a recibir Pertuzumab (n=2400) o placebo (n=2405) añadidos a quimioterapia estándar + 1 año de tratamiento con Trastuzumab adyuvante. El objetivo primario fue sobrevida libre de enfermedad invasiva a los 3 años (3-year iDFS). Se asumió un ratio de iDFS a los 3 años (3 year-iDFS) de 91.8% con Pertuzumab y 89.2% con placebo(56).

Estudio APHINITY

(Pertuzumab-Trastuzumab-quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) en adyuvancia)(categoría 2A, NCCN)(56)

QUIMIOTERAPIA	AC (60 mg/m ² -600 mg/m ²) x4 + Docetaxel 75 mg/m ² 3-4 ciclos Q3W ó Paclitaxel 80 mg/m ² semanal x12 ó Docetaxel 75 mg/m ² + Carboplatino 6AUC	EV	ACTH-P (quimioterapia AC x4 + Docetaxel cada 3 semanas 3-4 ciclos /Paclitaxel semanal x12). TCH-P (quimioterapia x 6).
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año
	420 mg		
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego: cada 3 semanas por 1 año.
	6 mg/kg		



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Nota:

- Como alternativa, Trastuzumab Subcutáneo* 600mg cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento.
- Monitoreo cardiaco a los 3,6 y 9 meses.

Como resultados, se tuvo recurrencia de enfermedad en 171 pacientes (7.1%) en el grupo Pertuzumab y 210 pacientes (8.7%) en el grupo placebo (HR=0.81, IC 95%, 0.66-1.00; P=0.045). La iDFS a los 3 años fue 94.1% en el grupo Pertuzumab y 93.2% en el grupo placebo. Se tuvo un mayor beneficio (2.5%) en la población de "alto riesgo" (definida como N+ o RE-), llevando su aprobación por la EMA y FDA. Esta combinación puede ser considerada en pacientes de alto riesgo. Los efectos adversos cardiacos (falla cardiaca, muerte cardiaca, disfunción cardiaca) fueron infrecuentes en ambos grupos. Diarreas grado 3 o mayor fue más frecuente en el grupo Pertuzumab que en el placebo (9.8% vs. 3.7%). Pertuzumab mejora significativamente los ratios de iDFS en los pacientes con cáncer de mama HER2(+) cuando es añadido a Trastuzumab adyuvante y quimioterapia(56)

6.3.1.1 REGÍMENES RECOMENDADOS (Anexo N° 13)

A. TCH (Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab) (Categoría 2A)

DOCETAXEL	75 mg/m ²	EV	Día 1
CARBOPLATINO	6 AUC	EV	Día 1
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:
	6 mg/kg		cada 3 semanas por 1 año.
Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos			

Nota:

- Como alternativa, Trastuzumab Subcutáneo* 600mg cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento.
- Monitoreo cardiaco a los 3,6 y 9 meses.

La pCR es un criterio surrogado de valoración del beneficio clínico a largo plazo. La erradicación del tumor de la mama y los ganglios linfáticos se asocian con una mejor PFS y OS que la erradicación tumoral solo de la mama. La asociación entre la pCR y mejores resultados a largo plazo fue más fuerte en pacientes con TNBC, HER2 positivo y RH negativos que recibieron Trastuzumab.

Los pacientes que alcanzan pCR (ypT0, ypN0 o ypT0/ypN0) tienen mejores tasas de supervivencia. El valor pronóstico es mayor en los subtipos de tumores agresivos como HER2 (+) y TNBC(53).

En el ensayo fase II NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) (n=235), la adición de Trastuzumab cada 3 semanas a un esquema en base a antraciclinas y taxanos, se asoció con una pCR del 38% en comparación con 19% con quimioterapia sola. Los pacientes asignados a Trastuzumab, después de la cirugía, completaron 1 año completo de tratamiento(57).

El seguimiento a largo plazo (5,4 años) reveló una mayor PFS con la adición de Trastuzumab (58% vs. 43%). De los pacientes que alcanzaron pCR, los tratados con Trastuzumab tuvieron una PFS significativamente mejor que aquellos que no recibieron Trastuzumab (HR 0.29), lo que demuestra la superioridad de la combinación terapéutica de QNA y

**DOCUMENTO TÉCNICO
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

Trastuzumab en la erradicación de la enfermedad metastásica oculta, además de una excelente respuesta locoregional (57).

Esta evidencia se apoya de lo evaluado en adyuvancia. El estudio del Grupo Internacional de Investigación del Cáncer de Mama (BCIRG 006) demostró que tanto AC-TH como TCH eran superiores a ACT sin Trastuzumab. Aunque no hubo diferencias significativas entre los dos esquemas con Trastuzumab en lo que respecta a la OS o PFS, el estudio no fue realizado para detectar diferencias en estos resultados. Además, los pacientes asignados a TCH experimentaron menos toxicidad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva clínica de 0,4 frente a 2%)(32).

B. Bloqueo dual anti-HER2: TCH-P

(Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab/Pertuzumab) en las pacientes con >T2 y >N1 (Categoría 2A)

DOCETAXEL	75 mg/m ²	EV	Día 1
CARBOPLATINO	6 AUC	EV	Día 1
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:
	6 mg/kg		cada 3 semanas por 1 año.
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:
	420 mg		cada 3 semanas por 1 año.
Repetir cada 3 semanas por 6 ciclos			

Nota:

- Como alternativa, Trastuzumab subcutáneo* 600mg cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento.
- Monitoreo cardíaco a los 3,6 y 9 meses.

El régimen TCH es recomendado en pacientes con factores de riesgo para toxicidad cardíaca, dado los resultados del estudio BCIRG 006 que demostró una DFS superior en pacientes que recibieron TCH o AC seguido de Docetaxel + Trastuzumab comparado con AC seguido de Docetaxel solo. Considerando la mejoría en OS en el escenario metastásico y un incremento en pCR en el escenario neoadyuvante, se considera razonable incorporar Pertuzumab en estos regímenes adyuvantes, si el paciente no recibió Pertuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante.

El estudio APHINITY que evaluó Pertuzumab y Trastuzumab asociado a regímenes de quimioterapia estándar en el set adyuvante en paciente con cáncer de mama N+ o HER2 (+) N- de alto riesgo, con resultados favorables en iDFS (iDFS a los 3 años 94.1% con Pertuzumab vs. 93.2% con placebo (91.8% fue asumido para el grupo Pertuzumab y 89.2% fue asumido en el grupo placebo según los resultados del estudio BCIRG 006); HR=0.81, OC 95%, 0.66-1.00, P=0.045). Como conclusión, Pertuzumab incrementó el ratio de iDFS en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) temprano(56).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICASAv. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

C. AC-TH (Adriamicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel/Trastuzumab (Categoría 2A))

ADRIAMICINA	60 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m ²	EV	Día 1	
PACLITAXEL	80 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada semana por 12 cursos.
TRASTUZUMAB	8 mg/Kg	EV	Día 1 dosis de carga luego:	
	6 mg/Kg		Cada 3 semanas por 1 año.	

Nota:

- Como alternativa, Trastuzumab Subcutáneo* 600mg cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento.
- Monitoreo cardíaco a los 3,6 y 9 meses.

AC cada 2 o 3 semanas x4 ciclos, seguido de paclitaxel semanal por 12 ciclos o Docetaxel cada 3 semanas x4 ciclos, seguido de Trastuzumab semanal x12 ciclos o cada 3 semanas x4 ciclos, al inicio del taxano. La indicación de forma viceversa [TH(P) seguido de AC] también es una opción válida.

En un subgrupo del estudio NSABP B-41 con 177 pacientes con cáncer de mama HER2 operable. Fueron asignadas a recibir 4 ciclos de Doxorrubicina y Ciclofosfamida cada 3 semanas seguido de Paclitaxel semanal concurrente con Trastuzumab. La tasa de pCR fue del 49% y si había compromiso ganglionar fue de 43%(57).

D. ACTH-P (Adriamicina/Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab (Categoría 2A))

ADRIAMICINA	60 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m ²	EV	Día 1	
PACLITAXEL	80 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada semana por 12 semanas.
TRASTUZUMAB	8 mg/Kg	EV	Día 1 dosis de carga luego:	
	6 mg/Kg		Cada 3 semanas por 1 año.	
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:	
	420 mg		Cada 3 semanas por 1 año.	

Nota:

- Como alternativa, Trastuzumab Subcutáneo* 600mg cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento.
- Monitoreo cardíaco a los 3,6 y 9 meses.

E. Bloqueo dual anti-HER2: PT-H (Docetaxel/Trastuzumab/Pertuzumab) (Categoría 2A)

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

DOCETAXEL	75 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
TRASTUZUMAB	8mg/Kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:	
	6 mg/Kg		Cada 3 semanas por 1 año.	
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:	
	420 mg		Cada 3 semanas por 1 año.	

Nota:

- Como alternativa, Trastuzumab subcutáneo* 600mg cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento.
- Monitoreo cardíaco a los 3,6 y 9 meses.

En el estudio NeoSphere, fase 2, donde se evaluó pacientes con cáncer de mama HER2 (+) sin tratamiento previo (n=417), los que fueron asignados al brazo B (Docetaxel, Pertuzumab y Trastuzumab) tuvieron una mayor tasa de pCR (46%) en comparación con los que recibieron Docetaxel con Trastuzumab (29%) o sólo Pertuzumab (24%). Los pacientes que recibieron Pertuzumab y Trastuzumab sin Docetaxel tuvieron una tasa de pCR del 17%. Aparte de la diarrea (en su mayoría grado 1 a 2), la adición de Pertuzumab a la combinación de Docetaxel más Trastuzumab no parece aumentar la toxicidad, incluyendo el riesgo de eventos adversos cardíacos. Los pacientes que recibieron Pertuzumab y Trastuzumab más Docetaxel (grupo B) tuvieron una tasa de pCR significativamente mejor en comparación con los que recibieron Trastuzumab más Docetaxel, sin diferencias significativas en la toxicidad(31).

Pese a que los resultados de PFS a 5 años no demuestran un beneficio asociado con la adición de Pertuzumab a Docetaxel y Trastuzumab (HR 0.69, IC 95% 0.34-1.40), el estudio no fue propulsado para detectar diferencias en este punto final. A los 5 años se pudo observar que los pacientes que alcanzaron pCR tuvieron una mayor PFS en comparación con los pacientes que no (85% vs 76%). Además, los resultados sugieren que la pCR podría ser un indicador temprano de los resultados a largo plazo en el cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano(31).

Otro estudio Fase II (TRYPHAENA), (n=200) evaluó la cardiotoxicidad relacionada con la administración de Trastuzumab y Pertuzumab en relación con un régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, así como las tasas de pCR comparadas con un régimen que no contenía antraciclinas. Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo fueron asignadas aleatoriamente a FEC (5 FU-Epirubicina-Ciclofosfamida) seguido de Docetaxel, con Trastuzumab y Pertuzumab comenzando simultáneamente con FEC (FECHP-THP - Grupo A) o al inicio del Docetaxel (FEC-THP Grupo B); o Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab (TCHP- Grupo C). El estudio no tenía como objetivo comparar las tasas de pCR entre los brazos de tratamiento y no incluyó un brazo que no contenga Pertuzumab. Como resultado se tuvo que las tasas de pCR fueron 56% y 55% para FECHP-THP (Grupo A) y FEC-THP (Grupo B), respectivamente. No se demostró un beneficio de pCR para la

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:

DT. DNCC.INEN.004Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**Implementación
2019Versión
V.01

administración concurrente de los agentes dirigidos a HER2 con la porción que contiene antraciclina del régimen neoadyuvante(33).

La pCR de TCHP (Grupo C) fue de 64%. En ausencia de factor estimulante de colonias, la incidencia de neutropenia febril fue de 18% entre los pacientes que recibieron FECHP-THP (Grupo A), 9% con el régimen FEC-THP (Grupo B) y 17% con TCHP (Grupo C). Diarrea grado 3 ocurrió en 4, 5 y 12% en estos grupos respectivamente; la anemia grado 3 y la plaquetopenia grado 3 fueron raras, excepto en los pacientes asignados a TCHP (Grupo C), en los que se produjeron en 17 y 12%, respectivamente. Las tasas de cardiotoxicidad fueron comparables entre los dos grupos que recibieron tratamiento con antraciclina y ligeramente menores en el brazo TCHP (Brazo A: 4 (5.6%); brazo B: 4 (5.3%); Brazo C: 3 (3.9%)(33).

F. THP (Paclitaxel/Trastuzumab +/- Pertuzumab) (Categoría 2A)

PACLITAXEL	80 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir semanal por 12 semanas.
TRASTUZUMAB	8 mg/kg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:	
	6 mg/kg		Cada 3 semanas por 1 año.	
PERTUZUMAB	840 mg	EV	Día 1 dosis de carga, luego:	
	420 mg		Cada 3 semanas por 1 año.	

Nota:

- Como alternativa, Trastuzumab subcutáneo* 600mg cada 3 semanas hasta completar un año de tratamiento.
- Monitoreo cardíaco a los 3,6 y 9 meses.

Se sugiere el uso de este esquema en pacientes no candidatos a dosis intensas con antraciclinas o Docetaxel; pacientes adultos mayores con un performance status (PS) que limita estas terapias y en aquellos que experimentan declinación de su PS tras un ciclo de Docetaxel. Así también en pacientes de bajo riesgo, con EC I (T1N0) en quienes la QNA no se ha indicado considerando el tamaño tumoral sino en base a la relación tumor/mama, localización y necesidad de retrasar la cirugía. Se recomienda, Paclitaxel semanal con Trastuzumab con o sin Pertuzumab durante 12 o 18 semanas. Es preferible esta estrategia en lugar de reducir la dosis de Docetaxel.

El estudio ADAPT evaluó 12 semanas de varios regímenes libres de quimioterapia neoadyuvante. En pacientes HER2 (+)/RH-, se evaluaron 12 semanas de Trastuzumab y Pertuzumab neoadyuvantes, con o sin paclitaxel. La tasa de pCR fue significativamente mayor con la adición de quimioterapia (90.5% versus 33.7%; $p < 0.001$)(59).

6.3.2 NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

En estadios tempranos, el uso de tratamiento neoadyuvante es el estándar de tratamiento en cáncer de mama triple negativo (TNBC). Pacientes que alcanzan respuesta completa patológica (pCR) con tratamiento primario tienen mejores resultados en supervivencia. Los regímenes incluyen antraciclinas, taxanos y Ciclofosfamida(60). Los regímenes basados en Carboplatino han

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICASAv. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

**DOCUMENTO TÉCNICO
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO****Código:
DT. DNCC.INEN.004**

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

sido propuestos como opción de tratamiento según algunas guías de práctica clínica como la española (SEOM).

Los cánceres de mama triple negativo (TNBC) son los más relacionados a mutaciones de BRCA 1. Los genes BCRA juegan un importante rol en la reparación de la doble cadena de DNA, contribuyendo con el mantenimiento de la estabilidad del DNA. Aproximadamente el 20% de todos los TNBC muestran pérdida o inactivación del gen BCRA, resultando en un ineficiente mecanismo de reparación. El status BCRA es considerado un factor predictivo de respuesta a quimioterapia e inhibidores poly (ADP ribose) polymerase (PARP)(60). Con respecto a la quimioterapia, los tumores con línea germinal BCRA 1 o 2 tienen incremento de sensibilidad a los agentes como platino y a las antraciclinas. En 2 estudios de pacientes TNBC tratadas con neoadyuvancia basada en cisplatino, los ratios de pCR en mujeres con mutación BCRA fue 100% y 83% respectivamente. Una diferencia en pCR fue encontrada entre mujeres con BCRA 1 mutado y BCRA 1 wild type (57.1% vs. 29%, $p<0.001$)(61).

Dentro de los subtipos moleculares, de los 6 diferentes subtipos ["basal like 1" (BL1), "basal like 2" (BL2), "inmunomodulatory" (IM), "mesenchymal" (M), "mesenchymal stem-like" (MSL) y "luminal androgen receptor" (LAR)] se ha evidenciado que los tumores BL1 tienen mayor sensibilidad a agentes que dañan el DNA como el platino. La evidencia sugiere que la adición de los platinos a la quimioterapia estándar incrementa el ratio de respuesta tumoral, pero esta ventaja no está claramente asociada a un incremento de la sobrevida(62). Un estudio retrospectivo comparó Docetaxel con Cisplatino o Carboplatino, mostrando una superioridad de cisplatino en términos de OS (HR 0.49, $p=0.007$) y PFS (HR 0.40, $p=0.018$) con un aceptable perfil de tolerancia(63). Esta diferencia entre los 2 agentes no ha sido confirmada en otros análisis. El análisis de subgrupos de 5 clinical trials muestran que neoadyuvancia basado con terapias combinadas con platinos y taxanos muestran una pCR entre 33 a 67%(64). Esta data está de acuerdo con los resultados del estudio GeparSixto, donde la adición de Carboplatino a una antraciclina o taxano mejora la pCR de 36.9% a 53.2%. Un largo metaanálisis (que incluyó 6 ensayos clínicos controlados y 22 retrospectivos) confirmó la ventaja de la adición del platino en el ratio de respuesta (86.7%) y pCR (48.4%)(65).

Se tiene avances sobre nuevas terapias para mutaciones target incluyendo PI3K-Akt-mTOR y el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que participan en la modulación de la quimiosensibilidad y el sistema inmune. Además, TNBC ha sido considerado como un potencial protagonista de inmunoterapia en cáncer de mama debido a los TILs (tumor-infiltrating lymphocytes) y un heterogéneo microambiente tumoral(66). Basado en estos resultados, se tiene a la fecha aprobación por FDA de inmunoterapia (Atezolizumab) en combinación con quimioterapia (nab-paclitaxel) para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irresecable o metastásico que expresen PD-L1 positivo. Esta combinación es la primera aprobada para cáncer de mama, la cual reduce el riesgo de muerte en 40% (IMpassion130 trial)(67).

Actualmente la falta de demostración de beneficio en sobrevida constituye una razón por lo cual los platinos no están incluidos en las guías de tratamiento para TNBC en el set neoadyuvante. A pesar de ello, la evidencia que la pCR está fuertemente asociada con OS en TNBC es un argumento



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

usado por los clínicos para justificar la adición de Carboplatino en la práctica diaria. Existen varios estudios fase III en proceso que podrán proveer información sobre este punto. La quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos permanece como el estándar de tratamiento en TNBC, se recomienda valorar el uso de platino en situaciones especiales(68).

Las guías europeas como las SEOM Guidelines (Sociedad Española de Oncología Médica) han desarrollado con el consenso de grupos corporativos como GEICAM (Grupo Español de Investigación para el cáncer de mama) y SOLTI (Grupo Cooperativo de Investigación Especializado en Cáncer de Mama) recomendaciones para el tratamiento del cáncer de mama, y se menciona que Carboplatino puede ser considerado como parte de la quimioterapia neoadyuvante para pacientes con TNBC, con un grado de recomendación I,A según su consenso(69).

A. PROSIGNA Y NANOSTRING

La prueba de firma genética para el pronóstico de cáncer de mama Prosigna, desarrollada por Nanostring (la compañía que fabrica la prueba Prosigna), es una prueba genómica que analiza la actividad de 50 genes (denominada firma genética PAM50) en tejido tumoral del cáncer de mama RH+ en estadio temprano. Fue aprobada en Europa en el 2012 y por FDA en setiembre 2013 (70).

Mediante el uso de PAM50 en los ensayos clínicos se han podido determinar además 4 subtipos moleculares de cáncer de mama (luminal A, luminal B, HER2 enriquecido, triple negativo)(70)

Su utilidad es valorar a través de un índice de riesgo de recurrencia a distancia más de 5 años después del diagnóstico (Prosigna PAM50 risk of recurrence -ROR- assay) y según la presencia de ganglios linfáticos (N: alto 61-100, intermedio 41-60 y bajo 0-40; N+: bajo 0-40, alto 41-100) la posibilidad de indicar un tratamiento de 5 o 10 años de hormonoterapia o quimioterapia a pacientes con cáncer de mama RH+ HER2- temprano. Si el/la paciente tiene un bajo riesgo de recurrencia a distancia, podrían evitarle el tratamiento con quimioterapia.

Prosigna tiene un nivel de evidencia 2A, NCCN y está recomendado por las guías ASCO, NCCN, ESMO y St. Gallen(70)

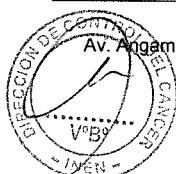
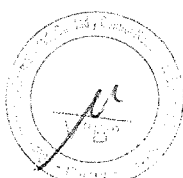
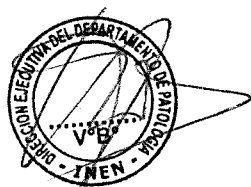
B. SUBTIPOS DE TNBC CON NANOSTRING

Estudios previos han demostrado varios subtipos distintos identificados por el perfil de expresión génica (GEP) en el TNBC con el sistema Nanostring nCounter. La clasificación concluye en los subtipos con diferente comportamiento de agresividad, pronóstico e identificación de terapia con mayores posibilidades de respuesta: Basal-like (BL), luminal androgen receptor (LAR), mesenchymal (M), inmune-modulatory(IM)(71).

6.3.2.1 REGÍMENES RECOMENDADOS (Anexo N°14)

A. AC x 4 ciclos + Docetaxel cada 3 semanas x4 cursos (Categoría 2A)

ADRIAMICINA	60 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m ²	EV	Día 1	



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

DOCETAXEL	100 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
------------------	-----------------------	----	-------	--

En el estudio NSABP B-27, las pacientes (n=784) fueron asignados a recibir AC preoperatoria seguida de cirugía, 783 pacientes fueron asignados a AC seguido de Docetaxel y cirugía, y 777 pacientes fueron asignados a recibir AC seguido de cirugía y luego Docetaxel. Los resultados demostraron que la adición de Docetaxel a AC no tuvo un impacto significativo en DFS (59 vs 62%) ni en OS (74% con AC vs 75% con docetaxel). El Paclitaxel preoperatorio agregado a AC incrementó significativamente la proporción de pacientes con respuestas patológicas completas (pCR) en comparación con AC preoperatoria sola (26% vs 13%). Los pacientes que lograron una pCR tuvieron resultados de DFS y OS significativamente superiores en comparación con aquellos que no la lograron. B-27 demuestra que la terapia preoperatoria es equivalente a la terapia adyuvante y que la adición de taxanos preoperatorios a AC mejora la pCR(7).

Luego de un seguimiento de 8 años, comparado con AC sólo, la incorporación de Docetaxel en el set neoadyuvante obtuvo mejores tasas de respuesta (91% vs 86%) y pCR (26% vs 13%) sin mejora significativa en OS (75% vs 74%) ni DFS (59 vs 62%)

B. AC x4 ciclos + Paclitaxel semanal x 12 semanas o Paclitaxel cada 3 semanas x4 cursos (Categoría 2A)

ADRIAMICINA	60 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m ²	EV	Día 1	
PACLITAXEL	80 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada semana por 12 semanas.
PACLITAXEL	175 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.

C. AC x4 ciclos (dosis densa) + Paclitaxel semanal x12 cursos o Paclitaxel cada 3 semanas x4 cursos (Categoría 2A)

ADRIAMICINA	60 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada 2 semanas por 4 cursos. + G-CSF (Filgastrim)
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m ²	EV	Día 1	
PACLITAXEL	80 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada semana por 12 cursos.
PACLITAXEL	175 mg/m ²	EV	Día 1	Repetir cada 3 semanas por 4 cursos.

Se estudió dicho esquema en set adyuvante, en mujeres con cáncer de mama y compromiso ganglionar axilar (n=2005), donde se comparó

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**Implementación
2019Versión
V.01

Adriamicina - Paclitaxel - Ciclofosfamida (ATC) secuencial y AC seguidos de Paclitaxel. (I) Adriamicina (A) x4 (dosis cada 3 semanas), seguido de Paclitaxel x4 y Ciclofosfamida (C) x 4; (II) A por 4 (dosis cada 2 semanas), seguido de Paclitaxel x4 y C x4 con filgrastim; (III) AC concurrente por 4 (dosis cada 3 semanas), seguido de Paclitaxel x4; (IV) AC concurrente por 4 (dosis cada 2 semanas), seguido de Paclitaxel x 4 con filgrastim. Los tratamientos de dosis densas comparados con los secuenciales obtuvieron una mejora en la DFS (RR: 0,74; P=0,01), y OS (RR 0,69; P=0,01); sin embargo, entre estos 2 esquemas de dosis densas (AC-Paclitaxel con dosis cada 3 o 2 semanas) no hubo diferencias significativas en DFS y OS. La neutropenia severa fue menos frecuente en los pacientes que recibieron dosis densas. La DFS a 4 años fue del 82% para los regímenes a dosis densas y del 75% para los otros. No hubo diferencia en DFS o OS entre los esquemas concurrentes y secuenciales. La quimioterapia secuencial es tan efectiva como la quimioterapia concurrente(42).

En otro estudio (NASBP B-28) se randomizaron en 2 grupos a mujeres con cáncer de mama operado (n=3060) que recibieron AC x4 y otro grupo que recibió AC x4 seguidos de Paclitaxel x4 cursos también. La adición de Paclitaxel a AC redujo significativamente la DFS en un 17%, sin embargo, la mejoría en la OS no fue estadísticamente significativa(72).

D. TC (Docetaxel + Ciclofosfamida) x 4 cursos. (Categoría 2A)

DOCETAXEL	75 mg/m ²	EV	Día 1
CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m ²	EV	Día 1
Repetir cada 3 semanas por 4 ciclos			

En un estudio se randomizaron pacientes con cáncer de mama temprano operado (n=1016) en 2 grupos, uno que recibió como quimioterapia adyuvante Doxorubicina/Ciclofosfamida (AC) y al otro grupo con Docetaxel/Ciclofosfamida (TC) cada 3 semanas. A los 5 años, la DFS fue superior para TC en comparación con AC (86% v 80%); sin embargo, la diferencia en OS no fue significativa (90% vs 87%). Se presentó mayor tasa de mialgias, artralgias y neutropenia febril en el brazo TC y más náuseas y vómitos en el de AC. Se concluyó que, a los 5 años, el tratamiento con TC se asoció a una DFS superior y un perfil de toxicidad diferente en comparación con el tratamiento con AC. A los 7 años de seguimiento, la diferencia en DFS entre TC y AC siguió siendo significativa (81% vs. 75%) y la OS mostró ser estadísticamente mejor en TC (87% vs. 82%). TC fue superior tanto en pacientes mayores como en pacientes más jóvenes. Se tuvo más neutropenia febril con TC y más anemia con AC. Con un seguimiento más prolongado, 4 ciclos de TC fueron superiores al AC estándar (DFS y OS), siendo un régimen bastante tolerable en pacientes mayores y jóvenes(43).

6.3.3 TIEMPO QUIRÚRGICO POSTERIOR A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento sistémico neoadyuvante es actualmente una opción para las pacientes con cáncer de mama. Luego del mismo, el manejo quirúrgico de la mama y la axila es mandatorio(73); sin embargo, el tiempo de intervalo entre la neoadyuvancia y el tratamiento quirúrgico no se encuentra claramente definido. En la práctica clínica, habitualmente, el tumor primario es resecado algunas semanas posteriores al tratamiento neoadyuvante, pero no se

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

Implementación
2019

Versión
V.01

encuentra claro el impacto en el tratamiento sistémico ante el retraso de la cirugía.

Por otro lado, con respecto al tratamiento adyuvante sistémico, este debe iniciarse lo más pronto posible luego de la cirugía del tumor primario. Se ha demostrado que la eficacia de la adyuvancia va disminuyendo pasada las 12 semanas luego de la cirugía(74). Las guías de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica sugieren iniciar el tratamiento adyuvante preferentemente entre las 2-6 semanas posterior a la cirugía; sin embargo, no hay ninguna recomendación específica sobre el tiempo seguro entre el tratamiento sistémico neoadyuvante y la cirugía(68).

En una revisión retrospectiva que se llevó a cabo en el Hospital de Modena en Italia, se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en estadios I, II y III, tratados con quimioterapia neoadyuvante, los cuales fueron divididos en dos grupos con respecto al tiempo de intervalo entre el tratamiento sistémico y la cirugía, se determinó como punto de corte 21 días para la asignación de grupos y se demostró que pasada las 8 semanas post neoadyuvancia, el retraso de la cirugía tiene un impacto en la sobrevida de los pacientes.

En la práctica diaria, el intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía se encuentra condicionado por los efectos adversos de la quimioterapia, por lo que hay que esperar un determinado tiempo para obtener una recuperación hematológica y el paciente pueda entrar a sala de operaciones bajo las mejores condiciones. Asimismo, el tiempo de espera está sujeto a las diversas comorbilidades y condición de cada paciente.

Es importante mencionar que, desde el punto de vista de los pacientes, el retraso de la cirugía condiciona un estado de ansiedad y morbilidad psicológica. Los pacientes pueden considerar dicho intervalo como una pérdida de tiempo y percibir brechas innecesarias en la indicación de la cirugía.

El estudio de Omarini et al, concluye que 21 días es el tiempo más corto para obtener una recuperación adecuada de los efectos adversos de la quimioterapia y que debería llevarse a cabo en ese periodo de tiempo el tratamiento quirúrgico del tumor primario. Además, menciona que los pacientes tratados hasta los 21 días tienen mejor sobrevida global y tiempo libre de enfermedad en comparación con mayor tiempo de espera(75).

6.3.4 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA POST NEOADYUVANCIA.

Existen varios sistemas de estadificación patológica que caracterizan el tumor residual en pacientes sometidas a QNA para el cáncer de mama. La pCR es ahora aceptada por la FDA como un objetivo para otorgar la aprobación acelerada de medicamentos. Se han desarrollado sistemas de estadificación tumoral patológica neoadyuvantes como RCB (carga residual del cáncer, "Residual Cancer Burden") y el yAJCC (American Joint Committee on Cancer post-neoadjuvant therapy staging system) para caracterizar los tumores residuales cuando los pacientes no logran pCR. El sistema óptimo y la forma en que estos sistemas se complementan entre sí no se ha determinado hasta la fecha(76).

A. RCB (Residual Cancer Burden)



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Un punto fundamental de los ensayos clínicos neoadyuvantes en que la respuesta tumoral (endpoint surrogado) debe ser fuertemente correlacionado con la supervivencia a largo plazo. La pCR se ha adoptado como objetivo primario para los ensayos neoadyuvantes. Si bien se menciona que la pCR debe incluir pacientes sin carcinoma invasivo residual (pT0), la presencia de ganglios metastásicos, celularidad residual mínima y carcinoma in situ residual no se define consistentemente como pCR o enfermedad residual (RD). Cuando no hay cáncer invasivo residual en la mama, el número de ganglios linfáticos axilares comprometidos están inversamente relacionados con supervivencia. Por el contrario, los pacientes que se convierten a ganglio negativo después del tratamiento tienen excelente sobrevida, incluso si hay enfermedad residual (RD) en la mama. Es por ello que la combinación del tamaño tumoral y estado ganglionar después de la neoadyuvancia es pronóstico(77)

La clasificación de Miller y Payne ignora el tamaño tumoral y el estado ganglionar por completo, y sólo estima la disminución la celularidad luego del tratamiento. Sin embargo, la reducción de la celularidad es mayor cuando el tumor residual es pequeño, lo que sugiere una relación entre el tamaño residual y la celularidad. Mientras que la RD microscópica, la apariencia citológica alterada y el volumen tumoral estimado $<1\text{ cm}^3$ es un indicador de buena respuesta, estos tienden a ser parámetros descriptivos y son difíciles de aplicar en lechos tumorales con focos microscópicos de carcinoma. Además, no hay evidencia que el carcinoma residual in situ aumente el riesgo de futura recaída a distancia(78).

Por lo tanto, un estudio del MD Anderson propuso a RCB como una variable continua derivada de dimensiones primarias del tumor, la celularidad del lecho tumoral y la carga ganglionar axilar. RCB se estima a partir de secciones patológicas de rutina del tumor primario y los ganglios linfáticos regionales después de la finalización de la terapia neoadyuvante. 6 variables están incluidas en una fórmula de cálculo, la cual se puede encontrar en un sitio web especializado (MD Anderson Cancer Center) dedicado al tema: http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB(78).

RCB informa una puntuación basada en la fracción del área del lecho tumoral que contiene carcinoma invasivo, excluyendo carcinoma in situ ("celularidad"), las dimensiones del lecho tumoral que contiene cáncer residual, el número de ganglios linfáticos positivos y el diámetro más largo de la mayor metástasis ganglionar residual. Luego, los puntajes se clasifican según puntos de corte predefinidos, con un puntaje de 0 que representa pCR y puntajes I-III que representan progresivamente mayores extensiones de cáncer residual(78).

Los pacientes tenían un aumento de casi el doble en el riesgo de recaída para cada unidad de aumento en el índice RCB (HR=1.94; IC 95%, 1.47-2.55; P=.001). El índice RCB se asoció significativamente con el riesgo de recurrencia de la enfermedad (HR=2.50; IC 95%, 1.70-3.69; P=.001).

Se identificaron los siguientes grupos para asignar a los pacientes con RD después del tratamiento con QNA: RCB-0 (no enfermedad residual, pCR), RCB-I (RD mínima), RCB-II (RD moderado) y RCB-III (RD extenso). Se determinó que la diferencia de las tasas de recaída a distancia a los 5 años entre los grupos con el peor pronóstico (RCB-III) y el mejor (RCB-0) fue 48.5% (IC 95%, 28.1-65.6), proporcionando una separación suficiente para



DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019

Versión
V.01

clasificar de manera objetiva a los pacientes en grupos con diferente pronóstico.

Dentro del análisis, se observó que los pacientes con RCB-I (RD mínima) **tuvo el mismo pronóstico a los 5 años** que aquellos con RCB-0, independientemente del tipo de quimioterapia neoadyuvante, la terapia hormonal adyuvante, o el estado patológico de RD. Por lo tanto, la combinación de RCB-0 (pCR) y RCB-I amplían el subconjunto de pacientes que se han beneficiado de la quimioterapia neoadyuvante. RCB-III (RD extensa) se asoció con mal pronóstico, independientemente del tipo de quimioterapia neoadyuvante, terapia hormonal adyuvante o estado patológico de RD. En general, todos los pacientes con RCB-III quienes no recibieron terapia hormonal adyuvante, sufrieron una recaída a distancia dentro de los 3 años. La mayoría de pacientes RH+/HER2- (60%) fueron clasificados como RCB-II. El índice RCB es un modelo de riesgo que mejora la predicción de una recaída a distancia después de la QNA(79).

Un estudio comparó los diferentes tipos de respuesta en pacientes (n=162) donde los que alcanzaron pCR (RCB-0 y yAJCC 0) tuvieron el más bajo riesgo de recurrencia (RFS a los 5 años de 92%), mientras que RCB y yAJCC identificaron pacientes de alto riesgo. Los subtipos RH y HER2 mejoraron aún más la predicción del riesgo. Los pacientes con RD bajo o intermedio (RCB-I ó II, yAJCC 1 ó 2) tuvieron un incremento de riesgo de 4 veces de recaída o muerte. El riesgo se incrementó a 11 veces en los pacientes con enfermedad extensa (RCB-III, yAJCC 3). Los pacientes con TNBC o HER2 (+) con yAJCC III o RCB-III tienen el mayor riesgo de recurrencia temprana (RFS a los 5 años de 27%). Este estudio mostró que el 31% de pacientes tenían puntuaciones discrepantes de RCB y yAJCC. Se identificó que la afectación de ganglios linfáticos y la celularidad tumoral como factores que ocasionan estas discrepancias. Por lo tanto, se recomienda un beneficio de reportar ambos (RCB y yAJCC) para identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia(76)(**Anexo N°7**).

6.3.5 MANEJO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA.

A. Cáncer de mama HER2 negativo: Capecitabina adyuvante

Los pacientes que tienen carcinoma invasivo residual luego de recibir terapia neoadyuvante para TNBC tienen un peor pronóstico (alto riesgo de recaída, entre un 20-30%). El ratio de pCR alcanzado en un test patológico oscila entre un 13% a 22% en las pacientes con cáncer de mama HER2 negativo. Las pacientes con cáncer de mama HER2 negativo sólo recibían radioterapia postoperatoria. El beneficio de quimioterapia adyuvante para estos pacientes no estuvo claro(20).

La Capecitabina (pro-droga oral de fluorouracil) ha demostrado ser efectiva en pacientes con cáncer de mama metastásico. Además, es usado como monoterapia en segunda línea en pacientes cuya enfermedad es resistente a antraciclinas, taxanos o ambos(80).

Por lo tanto, el uso de Capecitabina adyuvante ha sido evaluada en el estudio CREATE-X, donde se asignaron pacientes con cáncer de mama HER2 (-) con enfermedad residual luego de recibir tratamiento sistémico que contenía una antraciclina, taxano o ambos (n=910) a recibir tratamiento adyuvante con o sin Capecitabina. El objetivo primario fue sobrevida libre de enfermedad (DFS) y secundario sobrevida global (OS). Como resultados, se



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

tuvo que la DFS a los 5 años fue mayor en el grupo Capecitabina vs. el grupo control (74.1% vs. 67.6%, HR=0.70, IC 95%, 0.53-0.92, P=0.01). La OS a los 5 años, fue mayor en el grupo Capecitabina vs. el grupo control (89.2% vs. 83.6%, HR=0.59; IC 95%, 0.39-0.90, P=0.01). En el subgrupo de pacientes con TNBC, el ratio de DFS fue 69.8% en el grupo Capecitabina vs. 56.1% en el grupo control (HR=0.58, IC 95%, 0.39-0.87) y OS fue 78.8% vs. 70.3% (HR=0.52, IC 95%, 0.30-0.90). Dentro de los efectos adversos, el síndrome mano-pie fue el efecto adverso más frecuente en el grupo Capecitabina en un 73.4%(81).

Como conclusión, luego de una terapia neoadyuvante que incluye antraciclina, taxano o ambos; la adición de 6 a 8 ciclos de Capecitabina adyuvante fue seguro y efectivo en prolongar la DFS y OS en los pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que tienen enfermedad invasiva en un resultado patológico según lo mostrado en este estudio asiático(79). A pesar de que se requiere más data para pacientes no asiáticos, esta opción puede ser ofrecida para pacientes con TNBC que no alcanzan pCR luego de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (categoría IB, ESMO; categoría 2A, NCCN)(81) (**Anexo N° 13**)

B. Cáncer de mama HER2 (+): Ado-Trastuzumab emtansina

Los pacientes con cáncer de mama HER2 (+) temprano que tienen enfermedad residual invasiva luego de quimioterapia neoadyuvante y terapia dirigida anti-HER2 tienen un alto riesgo de recurrencia y muerte. La pCR ocurre en el 40 a 60% de estos pacientes. El estándar de tratamiento actual para estos pacientes es la continuación del mismo tratamiento anti-HER2 en el set adyuvante por 1 año, independientemente del estado de la respuesta patológica(82).

Trastuzumab emtansina (T-DM1) es un anticuerpo conjugado combinado de Trastuzumab y el agente citotóxico emtansina (DM1), un derivado de maytansina e inhibidor de microtúbulos, que se observó que proporciona beneficio en pacientes con cáncer de mama metastásico que fueron tratadas previamente con quimioterapia más terapia dirigida anti-HER2 como lo muestran estudios fase 3 randomizados (EMILIA, TH3RESA, MARIANNE)(83)(84)(85).

a. **Ado-trastuzumab emtansina en escenario metastásico**

Estudio EMILIA

(T-DM1 en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásico que han recibido previamente Trastuzumab y taxano)(categoría 2A, NCCN)(83)

ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINA (T-DM1)	3.6 mg/kg	EV	Día 1
Repetir cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable			

El estudio EMILIA demostró beneficio con el uso de T-DM1 en el escenario metastásico, en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) que previamente han sido tratados con Trastuzumab y un taxano (n=961), a recibir T-DM1 vs. Lapatinib + Capecitabina. Sus objetivos primarios fueron PFS, OS y seguridad. Como resultados, se obtuvo una mediana de PFS de 9.6 meses con T-DM1 vs. 6.4 meses con Lapatinib + Capecitabina (HR=0.65, IC 95%, 0.55-0.70; P<0.001), una mediana de OS de 30.9 meses vs. 25.1 meses (HR=0.68; IC 95%, 0.55-0.85, P<0.001). La tasa de respuesta objetiva fue mayor con T-DM1 (43.6%

DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

vs. 30.8%, $P < 0.001$). Las tasas de eventos adversos grado 3 o mayores fueron más altas con Lapatinib + Capecitabina que con T-DM1 (57% vs. 41%). La incidencia de trombocitopenia y aumento de TGI fueron mayores con T-DM1; mientras que la incidencia de diarrea, náuseas, vómitos y eritrodístesia palmo-plantar fueron mayores con Lapatinib + Capecitabina(83).

b. Ado-trastuzumab emtansina en enfermedad residual luego post neoadyuvancia

El estudio fase III KATHERINE randomizado comparó el uso de Ado-Trastuzumab emtansina (T-DM1) vs. Trastuzumab como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) temprano con enfermedad residual (en la mama o ganglios linfáticos axilares) luego de recibir neoadyuvancia con quimioterapia que contiene taxanos (con o sin antraciclinas) y Trastuzumab ($n=1486$). Dentro de las 12 semanas post cirugía, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir T-DM1 (3.6 mg/kg IV cada 3 semanas) o Trastuzumab (6 mg/kg IV cada 3 semanas) por 14 ciclos. El objetivo primario fue sobrevida libre de enfermedad invasiva (iDFS). Como resultado, se mostró que T-DM1 redujo el riesgo de desarrollar recurrencia de enfermedad invasiva (iDFS) o muerte en 50% ($HR=0.50$, IC 95%, 0.39-0.64, $P < 0.001$), que corresponde a un incremento absoluto de iDFS a los 3 años de 11.3% (77% con Trastuzumab y 88.3% con T-DM1). Objetivos secundarios como DFS e intervalo libre de recurrencia a distancia ($HR=0.60$, IC 95%, 0.45-0.79, 10.5% de pacientes en el grupo T-DM1 y 15.9% en el grupo Trastuzumab) también mostraron mejoría significativa con el uso de T-DM1. El análisis de subgrupos mostró beneficio de T-DM1 sobre Trastuzumab en todos los subgrupos, incluyendo pacientes con receptores hormonales positivos o con receptores hormonales negativos, estado ganglionar después de la terapia neoadyuvante, y pacientes sin enfermedad invasiva residual de 1 cm o menos en la mama. Además, el beneficio de T-DM1 sobre Trastuzumab fue observado independientemente del tipo de tratamiento neoadyuvante anti-HER2 utilizado(86).

El análisis de sobrevida global es inmaduro al momento. Los datos sobre seguridad fueron consistentes con el perfil de seguridad ya conocido de los T-DM1. Efectos adversos de cualquier grado fueron comunes en el grupo T-DM1 comparado con Trastuzumab (98,8% vs. 93,3%). Los efectos adversos grado 3 más comunes fueron plaquetopenia (5,7%) e hipertensión (2,0%) en el grupo T-DM1 e hipertensión (1,2%) e injuria en piel relacionado a radiación (1%) en el grupo Trastuzumab(86).

El uso de T-DM1 adyuvante en casos de enfermedad residual luego de completar QNA combinada con terapia anti-HER2 está recomendado en las guías ESMO (categoría I, A) y NCCN (categoría 1)(**Anexo N° 13**).

6.3.6 BIOMARCADORES EN NEOADYUVANCIA/ADYUVANCIA

A. TILs (Tumor-Infiltrating Lymphocytes)

La medición de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs) ha demostrado tener un valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) y TNBC. Ha sido descrito como un factor predictor de respuesta patológica completa



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004 .	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

(pCR) a quimioterapia en varios ensayos clínicos neoadyuvantes y su aumento aparece vinculado a mejor pronóstico después de la terapia adyuvante. La puntuación de TIL puede ser utilizado como marcador pronóstico, como se muestra en una variedad de ensayos clínicos (BIG-2-98, FinHER, CLEOPATRA), proporcionando una mejora relativa del 15% al 20% en la supervivencia por un aumento del 10% en TIL y su uso como factor pronóstico está avalado por el Consenso de St. Gallen 2019(87)(88).

En el cáncer de mama, la extensiva infiltración por linfocitos T CD8+ evaluado por una tinción simple de hematoxilina y eosina (H&E) está fuertemente asociada con sobrevida y respuesta a terapia. La presencia de células T CD4+ regulatorias (Treg) están asociados con buen y mal pronóstico. Entre las subpoblaciones de células T CD4+, las células Th1 (el principal productor de interferón gamma) está asociado con resultados clínicos favorables; mientras que las células Th2 están asociadas con una disminución de la respuesta tumoral(87).

Una posible explicación es que los reguladores inmunes están presentes como parte de un ciclo de retroalimentación (feedback) normal que reacciona a una respuesta inmune antitumoral activa y continua, que puede definir potencialmente qué tumores son más inmunogénicos. Tratamiento citotóxico como quimioterapia y radioterapia pueden poner en marcha o iniciar este sistema. En esta hipótesis, una respuesta inmune antitumoral podría tener una mayor probabilidad de controlar la población heterogénea de células malignas en tumores grandes primarios y metástasis emergentes. Por lo tanto, el grado de infiltración linfocitaria es predictivo de una mejor respuesta local al tratamiento neoadyuvante y adyuvante, además de ser pronóstico a largo plazo en el control de enfermedades(87).

Diversos estudios en neoadyuvancia y adyuvancia han medido TILs tanto a nivel intratumoral y estromal. Con la evaluación del compartimiento estromal se ha permitido mayores resultados reproducibles. Algunos estudios usaron inmunohistoquímica, mientras otros evaluaron marcadores moleculares usando inmunohistoquímica y expresión génica. No se tiene un punto de corte específico para TILs (+) establecido(88).

Los TILs pueden ser evaluados usando biopsias core en el set neoadyuvante, así como en el set adyuvante. La evidencia señala que en el escenario neoadyuvante del TNBC los TILs intratumorales, así como los estromales son predictivos de respuesta patológica a la quimioterapia basada en platinos. Además, usando IHQ CD3 ó CD8 en TILs intratumoral puede ser de fácil detección como la detección de TILs estromales, aunque diversos estudios señalan que los TILs intratumorales son más difíciles de evaluar comparado con los TILs estromales. La recomendación actual es la evaluación de TILs estromales como el principal parámetro de respuesta a tratamiento(90).

Sin embargo, a la fecha la puntuación de TILs no debería ser utilizado para tomar decisiones de tratamiento ni para escalar o des escalamiento(87)(88).

6.3.7 AVANCES DE TERAPIA DIRIGIDA EN NEOADYUVANCIA/ ADYUVANCIA PARA ENFERMEDAD HER2 (+) y TNBC

A. T-DM1

Las terapias dirigidas a HER2 han mejorado resultados en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) en los escenarios metastásico, adyuvante y

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

neoadyuvante. No obstante, algunos pacientes continúan en riesgo de recaída o muerte durante muchos años después del tratamiento en estadio temprano. Por lo tanto, se están explorando nuevas estrategias de manejo.

Se cuenta con el ensayo clínico KRISTINE, fase 3 randomizado, que evalúa un régimen neoadyuvante para el cáncer de mama HER2 (+) que reemplaza la quimioterapia sistémica tradicional con un tratamiento dirigido. Se asignó de manera aleatoria pacientes (n=444) en 2 brazos: tratamiento neoadyuvante con T-DM1 + Pertuzumab (n=223), ó TCH-P (n=221). Como resultados, se tuvo que un 44.4% del grupo T-DM1 + Pertuzumab alcanzó pCR, comparado con TCH-P (55.7%, diferencia absoluta de -11.3%, IC 95%, -20.5 a -2.0, P=0.016). Los pacientes que recibieron T-DM1 + Pertuzumab tuvieron menores efectos adversos G3-4 (13% vs. 64%). El efecto G3-4 más frecuente en el grupo T-DM1 + Pertuzumab fue plaquetopenia, seguido de fatiga. En el grupo TCH-P, los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia, diarrea y neutropenia febril. No hubo muertes reportadas durante el tratamiento neoadyuvante en ambos brazos(91).

Como conclusión, la QNA + bloqueo dual (TCH-P) resulta en un incremento significativo para alcanzar la pCR que bloqueo dual solo (T-DM1 + Pertuzumab); sin embargo, mayores efectos G3-4 ocurren en el grupo TCH-P, por lo que se está buscando la manera de mejorar la eficacia de la QNA sin incrementar mayor toxicidad(91).

Una actualización de resultados a los 3 años del estudio KRISTINE mostró que T-DM1 + Pertuzumab neoadyuvante se asoció con un aumento de riesgo de eventos comparado con TCH-P en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) en estadios II o III (HR=2.61, IC 95%, 1.36-4.98), lo que refleja más eventos de progresión locorregional antes de la cirugía (6.7% vs. 0%) y eventos recurrentes no invasivos después de la cirugía (1.3% vs. 0%). La supervivencia libre de eventos a los 3 años fue del 85.3% en el grupo T-DM1 vs. 94.2% en el grupo TCH-P). El riesgo de un evento iDFS fue similar en los 2 grupo (HR=1.11, IC 95%, 0.52-2.40). La pCR se asoció con una reducción de riesgo de eventos de iDFS, independientemente del grupo de tratamiento (HR=0.24, IC 95%, 0.09-0.60). Los eventos adversos G3-4 fueron menores en el grupo T-DM1 + Pertuzumab (31.8% vs. 67.7%) y los efectos adversos G3 o mayores que llevaron a la discontinuación de tratamiento fueron más frecuentes con T-DM1 + Pertuzumab vs. TCH-P (18.4% vs. 3.8%)(92).

B. NERATINIB

A pesar de los beneficios demostrados de Trastuzumab en el escenario adyuvante, la data mostró que 15-24% de pacientes recurren luego de una mediana de 8-11 años.

Diferentes estudios incluyendo el estudio HERA (duración de 2 años de Trastuzumab), administración concurrente o secuencial de Lapatinib -un inhibidor de tirosinkinasa- con Trastuzumab (ALTTO trial), y la adición de Bevacizumab -agente antiangiogénico- a Trastuzumab (BETH trial) han sido insuficientes. El estudio APHINITY mostró un incremento significativo de 3-year iDFS con la adición de Pertuzumab y Trastuzumab adyuvante. 1 año de Trastuzumab añadido a quimioterapia adyuvante permanece como el estándar de tratamiento(93)(94).

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**Implementación
2019Versión
V.01

Neratinib es un pan-inhibidor tirosinkinasa irreversible (HER1, HER2, y HER4) demostró eficacia en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) metastásicos pretratados(93)(94).

Según el estudio ExteNET, fase 3, multicéntrico, randomizado, que compró el uso de Neratinib dentro de 2 años después de completar el tratamiento adyuvante con terapia basada en Trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 (+) temprano que han completado terapia neoadyuvante y adyuvante + Trastuzumab con no evidencia de recurrencia de enfermedad o enfermedad metastásica (n=2840), a recibir a 1 año de Neratinib 240 mg/día vs. placebo. El objetivo primario fue iDFS a los 2 años. Objetivos secundarios fueron OS y DFS incluyendo carcinoma ductal in-situ (DFS-DCIS)(95).

La dosis recomendada es 240 mg (6 tabletas) vía oral, continuo por 1 año. ExteNET mostró que 1 año de Neratinib, mejoró la iDFS a los 2 años luego de terapia adyuvante con Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 (+) (2.3% de beneficio absoluto de 2-year iDFS (P=.009), las diferencias fueron estadísticamente significativas en el subgrupo RH+ (HR=0.51, P=.001), sin embargo; en el subgrupo de RH- no se vio beneficio. Dentro del estudio el panel recomienda además que los pacientes con 4 o más ganglios comprometidos se benefician del uso de Neratinib. No se recomienda tratamiento con pacientes que han recibido terapia previa con Pertuzumab por falta de evidencia. Se tuvo un régimen de profilaxis antidiarreica de Loperamida con Neratinib, el cual redujo la incidencia, severidad y duración de diarrea asociada a Neratinib(95).

Un análisis a los 5 años de seguimiento del estudio ExteNET mostró que el uso de terapia adyuvante con Neratinib, administrado luego de quimioterapia y Trastuzumab, redujo significativamente la proporción de recaídas (locoregional y a distancia) [menor iDFS que en el grupo placebo, 116 vs. 163 eventos, HR=0.73, IC 95%, 88.3-91.8] sin incrementar el riesgo de toxicidad. Sin profilaxis para diarrea, los eventos más comunes grado 3-4 en el grupo Neratinib fueron diarrea (40%), pero grado 3 fue <1% y grado 4 fue 2%(96).

Dentro del análisis, los pacientes que se benefician son aquellos "de alto riesgo de recurrencia", como el subgrupo de pacientes que presentan HER2 (+) y RH+, y aquellos que han comenzado Neratinib luego de completar 1 año de Trastuzumab adyuvante (categoría 2A, NCCN)(categoría IB, ESMO)(95)(96).

Sin embargo, no se conoce el beneficio o toxicidades en pacientes que han recibido previamente bloqueo dual con Pertuzumab/Trastuzumab o T-DM1.

C. PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab es un tratamiento anti-PD-1 que incrementa la respuesta inmune para detectar y combatir células tumorales. Es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2, activando a los linfocitos T.

Data presentada en el estudio I-SPY 2, un estudio fase 2 randomizado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, y diseñado para probar nuevos tratamientos identificando que terapias son más efectivas en subgrupos específicos de pacientes basado en características moleculares; mostró que Pembrolizumab incrementa la pCR en TNBC estadio temprano,

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

cuando es combinado con QNA (Paclitaxel semanal por 12 semanas, seguido de AC cada 3 semanas por 4 ciclos) (60% vs. 20%) comparado con quimioterapia estándar(97).

El estudio KEYNOTE-522 es un fase 3, doble ciego, randomizado 2:1, en pacientes con TNBC localmente avanzado (n=1174) que recibieron: en un brazo Pembrolizumab 200 mg IV Q3W (cada 3 semanas) + Paclitaxel (80 mg/m² semanal) y Carboplatino (1.5 AUC semanal o 5 AUC cada 3 semanas) por 4 ciclos, seguido de Pembrolizumab + Ciclofosfamida (600 mg/m² Q3W día 1) y cualquiera Doxorubicina (60 mg/m² Q3W día 1) o Epirubicina (90 mg/m² Q3W día 1) por 4 ciclos como neoadyuvancia previa a cirugía (realizada entre 3-6 semanas luego de fin de último ciclo), seguido de 9 ciclos de Pembrolizumab (200 mg Q3W) como adyuvancia o; placebo (cada 3 semanas) + Paclitaxel (semanal) y Carboplatino (semanal o cada 3 semanas) por 4 ciclos, seguido de placebo + Ciclofosfamida y cualquiera Doxorubicina o Epirubicina (cada 3 semanas) por 4 ciclos, seguido de 9 ciclos de placebo (cada 3 semanas) como adyuvancia. Los objetivos co-primarios son pCR y DFS(98).

En setiembre 2019, se ha publicado los resultados del estudio fase 3 KEYNOTE-522 que evaluó Pembrolizumab neoadyuvante en combinación con quimioterapia en pacientes con TNBC, cumpliendo uno de los 2 objetivos (endpoints) co-primarios. Se ha evaluado que el primer endpoint (pCR) es lo suficientemente maduro para reportar. Como resultado, se tiene una pCR de 64.8% con la combinación de Pembrolizumab + quimioterapia vs. 51.2% con quimioterapia sola (p=0.00055). Se continúa con la evaluación del otro endpoint que es DFS. La seguridad de Pembrolizumab fue consistente con los estudios previos donde no se muestran nuevos efectos adversos(99). Además se comentó que la cohorte de PD-L1 (+) respondieron mejor que PD-L1 (-)(99).

KEYNOTE-522.

Neoadyuvancia con Pembrolizumab + quimioterapia en TNBC (clinical trial: NCT03036488)

PEMBROLIZUMAB	200 mg	EV	Día 1 en cada ciclo de la fase neoadyuvante y adyuvante por un total de 17 ciclos (8 ciclos de neoadyuvancia, seguido de 9 ciclos de adyuvancia).
QUIMIOTERAPIA (Carboplatino, Paclitaxel, Doxorubicina, Epirubicina, Ciclofosfamida)		EV	- Carboplatino: 5AUC día 1 de ciclos 1-4 de la fase neoadyuvante. - Paclitaxel: 80 mg/m² día 1, 8 y 15 de ciclos 1-4 en la fase neoadyuvante. - Doxorubicina: 60 mg/m² día 1 de ciclos 5-8 de la fase neoadyuvante. - Epirubicina: 90 mg/m² día 1 de ciclos 5-8 de la fase neoadyuvante. - Ciclofosfamida: 600 mg/m² día 1 de ciclos 5-8 de la fase neoadyuvante.

Nota:

- Agregar: G-CSF (Filgrastim 5ug/kg/día vía SC administrada después de la quimioterapia o Pelfilgrastim 100ug/kg o 6 mg vía SC) como prevención de neutropenia.
- Cada ciclo es de 21 días.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

VII. RESPONSABILIDADES

- 7.1 La Dirección de Medicina, la Dirección de Cirugía y la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, serán los responsables de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.
- 7.2 El Departamento de Oncología Médica, el Departamento de Cirugía en Mamas y Tejidos Blandos y el Departamento de Patología, serán los encargados de realizar la evaluación y el seguimiento de la implementación del presente documento normativo.
- 7.3 El Departamento de Oncología Médica será responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico.
- 7.4 Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización. Asimismo, realizará la evaluación de indicadores.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Guías de práctica clínica seleccionadas.

ANEXO N° 2: Indicadores para evaluar la implementación del Documento Técnico.

ANEXO N° 3: Clasificación histológica de los tumores de mama - OMS 4ta edición, 2012.

ANEXO N° 4: Subtipos del cáncer de mama.

ANEXO N° 5: Estadía del cáncer de mama según AJCC 8va edición.

ANEXO N° 6: Comparación de pCR, RCB y yAJCC.

ANEXO N° 7: Tratamiento sistémico neoadyuvante/adyuvante.

ANEXO N° 8: Tratamiento quirúrgico.

ANEXO N° 9: Regímenes de tratamiento sugeridos para cáncer de mama HER2 (+).

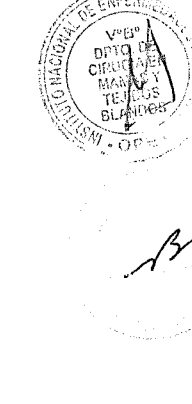
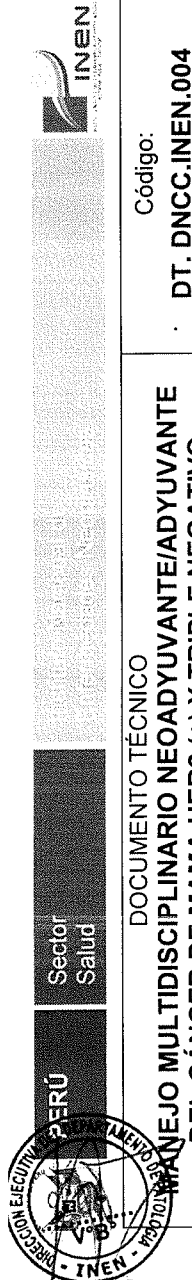
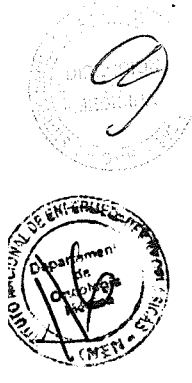
ANEXO N° 10: Regímenes de tratamiento sugeridos para cáncer de mama triple negativo.

ANEXO N° 11: Regímenes de tratamiento adyuvante para enfermedad residual post neoadyuvancia.

ANEXO N° 12: Regímenes de tratamiento para adyuvancia extendida.

ANEXO N° 13: Seguimiento.

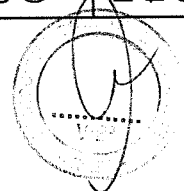
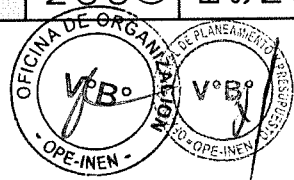
ANEXO N° 14: Formato de diagnóstico analítico estandarizado en carcinoma infiltrante de mama, con evaluación de respuesta a NAT – RCB. Dpto. de Patología INEN.

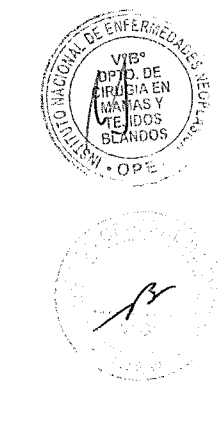
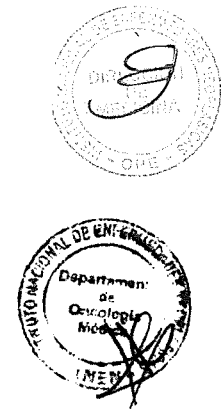


DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación	Versión
	2019	V.01

ANEXO N° 1
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS

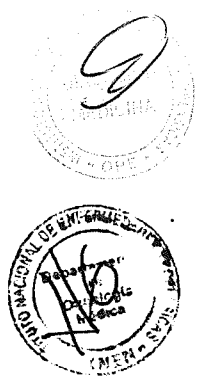
OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Breast cancer. Version 2.2019.	Según nivel de evidencia y consenso con $\geq 85\%$ de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Julio - 2019
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Early breast cancer: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU	2019	Junio - 2019
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management.	Los pasos básicos en el proceso de desarrollo son: 1. Desarrollar preguntas clínicas. 2. Búsqueda sistemática de la evidencia. 3. Evaluar críticamente la evidencia. 4. Incorporar la evidencia económica en salud.	Realiza una "declaración de calificación" considerando: 1. La solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención 2. El grado de consenso. 3. Los costos y la rentabilidad de una intervención.	2018	Julio - 2018





DOCUMENTO TÉCNICO	
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO	Código: DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2019
	Versión V.01

Cancer Care Ontario (CCO) The role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer. The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer. Diagnostic Imaging in Breast Cancer. Baseline Staging Test in Primary Breast Cancer.	Programa en atención basada en evidencia (PEBC). Este proceso incluye una revisión sistemática, la interpretación de la evidencia por parte del grupo de trabajo, un borrador de recomendaciones, una revisión interna por expertos en contenido y metodología, así como una revisión externa por parte de los clínicos de Ontario y otras partes interesadas.	Adaptado de la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ). Calidad de la evidencia alta, intermedia, baja e insuficiente. Descripción narrativa del riesgo de sesgo utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para estudios individuales.	2011	Marzo-2015
	Se resume en los siguientes pasos: Estructurar preguntas de investigación. Desarrollar una estrategia de búsqueda por cada pregunta		2008	Abril-2016
	The pathology reporting of breast cancer. National Breast and Ovarian Cancer and Australian Cancer Network. 3 rd edition.		2014	Enero-2014
	The Utility of PET/CT in Breast Cancer (Stages II-IV): An Evidence Summary.		2012	Abril-2012
	The pathophysiology of breast cancer. National Breast and Ovarian Cancer and Australian Cancer Network. 3 rd edition.		2011	Enero-2015
Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA) The role of Taxanes in Neoadjuvant Chemotherapy for Women with Non-metastatic Breast Cancer.				



PERÚ
Sector
Salud

Ministerio de Salud
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

GOBIERNO REGIONAL DE PIURA
GOBIERNO REGIONAL DE TACNA
GOBIERNO REGIONAL DE TUMBES
GOBIERNO REGIONAL DE ICA
GOBIERNO REGIONAL DE AYacucho
GOBIERNO REGIONAL DE CUSCO
GOBIERNO REGIONAL DE HUANUCO
GOBIERNO REGIONAL DE PASCO
GOBIERNO REGIONAL DE URB. ALTA
GOBIERNO REGIONAL DE URB. BAJA

GOBIERNO REGIONAL DE PIURA
GOBIERNO REGIONAL DE TACNA
GOBIERNO REGIONAL DE TUMBES
GOBIERNO REGIONAL DE ICA
GOBIERNO REGIONAL DE AYacucho
GOBIERNO REGIONAL DE CUSCO
GOBIERNO REGIONAL DE HUANUCO
GOBIERNO REGIONAL DE PASCO
GOBIERNO REGIONAL DE URB. ALTA
GOBIERNO REGIONAL DE URB. BAJA

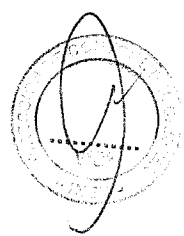
GOBIERNO REGIONAL DE PIURA
GOBIERNO REGIONAL DE TACNA
GOBIERNO REGIONAL DE TUMBES
GOBIERNO REGIONAL DE ICA
GOBIERNO REGIONAL DE AYacucho
GOBIERNO REGIONAL DE CUSCO
GOBIERNO REGIONAL DE HUANUCO
GOBIERNO REGIONAL DE PASCO
GOBIERNO REGIONAL DE URB. ALTA
GOBIERNO REGIONAL DE URB. BAJA

GOBIERNO REGIONAL DE PIURA
GOBIERNO REGIONAL DE TACNA
GOBIERNO REGIONAL DE TUMBES
GOBIERNO REGIONAL DE ICA
GOBIERNO REGIONAL DE AYacucho
GOBIERNO REGIONAL DE CUSCO
GOBIERNO REGIONAL DE HUANUCO
GOBIERNO REGIONAL DE PASCO
GOBIERNO REGIONAL DE URB. ALTA
GOBIERNO REGIONAL DE URB. BAJA

GOBIERNO REGIONAL DE PIURA
GOBIERNO REGIONAL DE TACNA
GOBIERNO REGIONAL DE TUMBES
GOBIERNO REGIONAL DE ICA
GOBIERNO REGIONAL DE AYacucho
GOBIERNO REGIONAL DE CUSCO
GOBIERNO REGIONAL DE HUANUCO
GOBIERNO REGIONAL DE PASCO
GOBIERNO REGIONAL DE URB. ALTA
GOBIERNO REGIONAL DE URB. BAJA

DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE		DT. DNCC.INEN.004
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019
		Versión V.01

	clínica. Realizar una búsqueda de la literatura. Evaluar críticamente la literatura. Formular y calificar las recomendaciones.			
OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.				






PERÚ

Sector Salud

INEN

DOCUMENTO TÉCNICO

MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Código: DT. DNCC.INEN.004

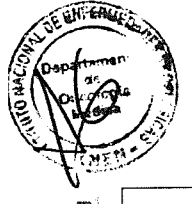
Implementación 2019

Versión V.01

ANEXO N° 2

INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO

INDICADOR A	
Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta patológica completa con tratamiento neoadyuvante.
Tipo de indicador	Resultado
Cálculo	Por fórmula: Total de pacientes que alcanzan pCR/Total de pacientes con cáncer de mama HER2 (+) y TNBC que reciben neoadyuvancia
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Sistema informático INEN (SIS-INEN)
Criterios de implementación	- Consignar en la HC el manejo multidisciplinario indicado
Ejemplo	Se deberá consignar en la HC, de la siguiente manera: Paciente con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo localmente avanzado, candidata a recibir tratamiento neoadyuvante como primera intención y es sometida a cirugía. Se desea valorar la pCR post neoadyuvancia en la pieza operatoria



Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO
MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Implementación
2019

Versión
V.01

INDICADOR B	
Nombre del indicador	Tiempo desde el término de la neoadyuvancia hasta la cirugía
Tipo de indicador	Proceso
Cálculo	Media de tiempo
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Sistema informático INEN (SIS-INEN)
Criterios de implementación	- Consignar en la HC el manejo multidisciplinario indicado
Ejemplo	Se deberá consignar en la HC, de la siguiente manera: Paciente con diagnóstico de cáncer de mama HER2 (+) localmente avanzado, candidata a recibir tratamiento neoadyuvante como primera intención, con posterior cirugía. Se desea valorar el tiempo desde el término de la neoadyuvancia hasta la cirugía.



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ANEXO N° 3

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE MAMA – OMS 4TA EDICION 2012

TIPO HISTOLÓGICO
a) Carcinoma invasivo de tipo no especificado (NST) - Carcinoma pleomórfico - Carcinoma con células gigantes estromales tipo osteoclastico - Carcinoma con características coriocarcinomas - Carcinoma con características melanóticas
b) Carcinoma lobular invasivo - Carcinoma lobular clásico - Carcinoma lobular sólido - Carcinoma lobular alveolar - Carcinoma lobular pleomórfico - Carcinoma tubulolobular - Carcinoma lobular mixto
c) Carcinoma tubular
d) Carcinoma cribiforme
e) Carcinoma mucinoso
f) Carcinoma con características medulares - Carcinoma medular - Carcinoma medular atípico - Carcinoma invasivo NST con características medulares
g) Carcinoma con diferenciación apocrina
h) Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello
i) Carcinoma metaplásico de tipo no especificado - Carcinoma adenoescamoso de bajo grado - Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis - Carcinoma de células escamosas - Carcinoma "spindle cell" - Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal: • Diferenciación condroide • Diferenciación ósea • Otros tipos de diferenciación mesenquimal - Carcinoma metaplásico mixto - Carcinoma mioepitelial
j) Tipos raros - Carcinoma con características neuroendocrinas • Tumor neuroendocrino bien diferenciado • Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado. • Carcinoma con diferenciación neuroendocrina - Carcinoma secretor - Carcinoma papilar invasivo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

Implementación
2019

Versión
V.01

- Carcinoma de células acinares
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma polimorfo
- Carcinoma oncocítico
- Carcinoma rico en lípidos
- Carcinoma de células claras rico en glicógeno
- Carcinoma sebáceo
- Tumores tipo glándula salival, piel y anexos
 - Cilindroma
 - Hidradenoma de células claras
- Tumores mio-epiteliales
 - Adenoma pleomórfico
 - Adenomioepitelioma
 - Adenomioepitelioma con carcinoma
- Carcinoma adenoide cístico

Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care 2013 May;8(2):149–54.



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ANEXO N° 4
SUBTIPOS DE CÁNCER DE MAMA*

Subtipo (GEP)	Clasificación IHC (St. Gallen)	Acuerdo GEP/St. Gallen
Luminal A	"Luminal A" RE (+) y/o RP (+) HER2 (-) Ki67 <14%	73-100%
Luminal B	"Luminal B (HER2 negativo)" RE y/o RP (+) HER2 (-) Ki67 ≥14% "Luminal B (HER2 positivo)" RE y/o RP (+) HER2 sobreexpresado o amplificado Ki67 cualquier valor	73-100%
HER2 enriquecido	"HER2 positivo (no luminal)" HER2 sobreexpresado o amplificado RE y RP ausentes	41-69%
Basal-like	"Triple negativo" RE y RP ausentes HER2 negativo	80%

GEP: perfil de expresión génica, IHC: inmunohistoquímica, RE: receptor estrógeno, RP: receptor progesterona, HER2: human epidermal growth factor receptor 2
* Guiu S, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. Annals of Oncology 2102; 23:2997-3006.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ANEXO N° 5
ESTADIAJE DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN.

CLASIFICACIÓN TNM AJCC 8VA EDICIÓN	
Clasificación de las categorías y subcategorías de la 8va edición de la agrupación TNM para los tumores de mama	
T: tumor primario	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: - Tis(DCIS): carcinoma ductal in situ - Tis(LCIS): carcinoma lobulillar in situ - Tis (Paget's): enfermedad de Paget del pezón NO asociado con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (DCIS y/o LCIS) en el parénquima mamario subyacente.
T1	Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión - T1mi: Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión - T1a: Tumor > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión - T1b: Tumor > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión - T1c: Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor ≥ 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor ≥ 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos en piel) - T4a: Extensión a la pared torácica, no incluyendo solo adherencia/invasión del músculo pectoral - T4b: Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluido el peau d'orange) de la piel, que no cumplen los criterios para carcinoma inflamatorio - T4c: Ambos T4a y T4b - T4d: Carcinoma inflamatorio
• La invasión de la dermis no califica por sí solo para catalogarlo como T4. • La clasificación del tumor primario T es la misma, independientemente de si se fundamenta en el criterio clínico o patológico, o en ambos. El tamaño se debe medir hasta el milímetro más cercano. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Por ejemplo, un tumor con tamaño 1,1 mm se notifica como 1 mm, o un tumor 2,01 cm se notifica como de 2,0 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice "c" o "p" como modificador para indicar si la clasificación T se determinó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico) o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño T.	
N: compromiso ganglionar regional	
cN: compromiso ganglionar regional clínico (cN: clínico)	

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

cNx	Compromiso ganglionar regional no puede ser evaluado (ejm: previamente removido)
cN0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
cN1	Metástasis a nivel ipsilateral móvil I, II ganglio linfático axilar o axilares
cN2	Metástasis a nivel ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos ó o en los ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes. - N2a: Metástasis ipsilateral en nódulos linfáticos nivel I, II a ganglios linfáticos axilares fijados entre sí (apelmazados) o en otras estructuras - N2b: Metástasis solo en los ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente y en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares del nivel I, II clínicamente evidentes
cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (axilares de nivel III) ipsilaterales con o sin afectación ganglionar axilar de nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente con metástasis en ganglios linfáticos axilares de nivel I, II clínicamente evidentes; o metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios linfáticos mamarios internos o axilares - N3a: Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales - N3b: Metástasis in ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilares - N3c: Metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) supraclavicular(es)
pN: compromiso ganglionar regional (pN: patológico)	
pNX	Compromiso ganglionar regional no puede ser evaluado (ejm: extirpación previa o no se extirpó para un estudio patológico)
pN0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales por medio histológico - pN0(i-): No metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, inmunohistoquímica (IHC) negativa - pN0(i+): Células malignas en ganglio (s) linfático (s) regional (es) que no son > 0,2 mm [detectadas por tinción con hematoxilina y eosina (H&E) o IHC, incluidas agrupaciones de células tumorales aisladas (ITC)] - pN0(mol-): No metástasis regionales de ganglios linfáticos histológicamente, hallazgos moleculares negativos (RT – PCR) - pN0(mol+): Resultados moleculares positivos (RT – PCR) 1, pero no se detectaron metástasis en los ganglios linfáticos regionales mediante histología o IHC
pN1	Micrometástasis; o metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares; y / o en los ganglios mamarios internos con metástasis detectadas por SLNB (biopsia de ganglio centinela) pero no detectadas clínicamente - pN1mi: Micrometástasis (> 0.2 mm y / o > 200 células, pero ninguna > 2.0 mm) - pN1a: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis > 2,0 mm - pN1b: Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

	pN1c: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos mamaros internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares - pN2a: Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito de tumor > 2,0 mm) - pN2b: Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente detectados en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares; o en los ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel axilar III); o en los ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares de nivel positivo I, II; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente; o en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales - pN3a: Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito de tumor > 2,0 mm); o metástasis a los ganglios infraclaviculares (nivel linfático axilar nivel III) - pN3b: Metástasis en los ganglios linfáticos mamaros internos ipsilateral clínicamente detectados en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por SLNB pero no detectadas clínicamente - pN3c: Metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

****Clínicamente detectado se define como encontrado mediante estudios de imagenología (excluyendo la linfocentellografía), o mediante examen clínico que manifiesta características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia de escisión se designa con un sufijo (f), por ejemplo, cN3a (f).**

M: metástasis a distancia

M0	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia*
cM0(i+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero depósitos de células tumorales detectadas microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido nodal no regional que no > que 0.2 mm en un paciente sin síntomas o signos de metástasis.
cM1	Metástasis a distancia detectada clínica y radiológicamente.
pM1	Metástasis detectables a distancia, determinadas por medios clínicos y radiográficos clásicos y / o histológicamente probadas > 0.2 mm

*Notar que los estudios de imágenes no son requeridos para asignar la categoría cM0



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**Implementación
2019Versión
V.01**AGRUPACIÓN POR ESTADIO CLÍNICO ANATÓMICO****

Agrupación en estadios clínicos anatómicos de acuerdo a la 8va edición

Estadio	T	N	M
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IB	T1b	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

- T1 incluye T1mi.
- Tumores T0 y T1 sólo con micrometástasis ganglionar (N1mi) son clasificados como EC IB.
- Tumores T2, T3 y T4 con micrometástasis ganglionar (N1mi) son clasificados usando la categoría N1.
- M0 incluye M0(i+).
- La designación pM0 no es válida, cualquier M0 es clínico.
- Si un paciente presenta enfermedad M1 previo a tratamiento neoadyuvante, el estadio es IV y permanece en IV independientemente de la respuesta a la neoadyuvancia.
- La designación del estadio puede cambiar si los estudios de imágenes postquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, siempre que los estudios se realicen dentro de los 4 meses del diagnóstico en ausencia de progresión de enfermedad, y siempre que el paciente no haya recibido tratamiento neoadyuvante.
- El estadio luego de terapia neoadyuvante es designado con el prefijo "yc" o "yp" a la clasificación T y N. No se tiene un estadio clínico anatómico asignado si se tiene una pCR, definida como ypT0ypN0cM0
- El sufijo ganglio centinela (sn) se utiliza cuando se realiza sólo la técnica del ganglio centinela sin disección ganglionar axilar subsecuente. Ejemplo: pN0 (sn).

*H&E: Hematoxilina y Eosina, IHC: Inmunohistoquímica, CTA: Células tumorales aisladas, RT - PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa o reversa.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICASAv. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludDOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

****Sólo debe usarse en regiones globales cuando las pruebas de biomarcadores no están disponibles de forma rutinaria.**

Tomado de: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)

GRADO HISTOLÓGICO DE CÁNCER INVASIVO

(Scarff-Bloom-Richardson SBR Grading System, Nottingham Modification)

GX	El grado no puede ser estimado.
G1	Grado histológico combinado bajo (favorable): SBR score de 3-5 puntos.
G2	Grado histológico combinado intermedio (moderadamente favorable): SBR score de 6-7 puntos
G3	Grado histológico combinado alto (desfavorable): SBR score de 8-9 puntos.

Todos los carcinomas invasivos deben ser asignados a un grado histológico. El grado histológico combinado de Nottingham (modificación Nottingham del sistema de grado SBR) está recomendado y se estipula su uso por el Colegio de Patología Americano (CAP). El grado del tumor está determinado evaluando características morfológicas (formación tubular, pleomorfismo nuclear, conteo mitótico), asignando un valor desde 1 (favorable) a 3 (desfavorable) para cada característica, y sumando los puntajes para las 3 categorías. Un score combinado de 3-5 puntos es designado como grado 1, un score combinado de 6-7 puntos es grado 2, un score combinado de 8-9 puntos es grado 3.

AGRUPACIÓN POR ESTADÍO CLÍNICO PRONOSTICO

TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
TisN0M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0
T1*N0M0 T0N1miM0 T1*N1miM0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
		Positivo	Positivo	Positivo	

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO				Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA				Implementación 2019	Versión V.01

TON1**M0 T1N1**M0 T2N0M0	G3	Negativo	Negativo	Negativo	IA
			Negativo	Positivo	
			Positivo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
	G1	Positivo	Negativo	Negativo	IB
			Negativo	Positivo	
			Positivo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
	G2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Positivo	Negativo	
T2N1***M0 T3N0M0	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Positivo	Negativo	
	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Positivo	Negativo	
	G2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Positivo	Negativo	

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO			Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA			Implementación 2019	Versión V.01

T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1***M0 T3N2M0	G3	Positivo	Negativo	Negativo	IIB
			Positivo	Positivo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	IIB
			Positivo	Positivo	IIIA
			Negativo	Negativo	IIIB
	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIA
			Negativo	Positivo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
			Negativo	Negativo	IIIA
			Positivo	Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIA
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 Cualquier TN3M0	G2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIA
		Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	IIIB
			Positivo	Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	IIIC
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
			Negativo	Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
			Negativo	Negativo	IIIC
			Positivo	Positivo	IIIA
			Negativo	Negativo	IIIB
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 Cualquier TN3M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
			Negativo	Negativo	IIIB
		Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
			Negativo	Negativo	IIIC
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIA
			Positivo	Positivo	IIIA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO			Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA			Implementación 2019	Versión V.01

Cualquier T cualquier N M1				Negativo	IIIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Positivo		Positivo	
			Negativo		
			Positivo		
	G3	Positivo		Positivo	IIIB
				Negativo	
			Negativo	Positivo	
		Negativo		Negativo	
			Positivo	Positivo	
				Negativo	
Negativo			Positivo		
	Negativo				
Cualquier T cualquier N M1	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

El estadio clínico pronóstico aplica para todas las pacientes con cáncer de mama para una clasificación clínica y estadiaje. Se utiliza el tamaño tumoral clínico (T), ganglio (N) y metástasis (M) basados en la historia clínica, examen físico, e imágenes realizadas (no necesariamente para estadiaje clínico) y biopsias relevantes. Información sobre perfil genómico no está incluida en el estadio clínico pronóstico así como información patológica de la cirugía es necesaria para determinar el pronóstico usando estas herramientas.

*T1 incluye T1mi

**N1 incluye N1mi. Tumores T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en el estadio pronóstico como T2N1, T3N1 y T4N1, respectivamente.

Notas:

- Ya que la categorización N1mi requiere evaluación del ganglio completo, y no se puede asignar sobre la base de un FNA o biopsia core, N1mi sólo puede ser usado con el estadio clínico pronóstico cuando el estadio clínico está basado en un ganglio linfático resecado en ausencia de resección de un cáncer primario, como la situación cuando se realiza una biopsia de ganglio centinela previo a recibir quimioterapia neoadyuvante o terapia endocrina.
- Para casos con compromiso ganglionar sin evidencia de tumor primario (ejm: T0N1, etc.) o carcinoma ductal mamario in situ (ejm: TisN1, etc.), el grado, HER2, RE, RP e información del tumor en el ganglio debe ser usado para asignar un estadio.
- En casos cuando HER2 es determinado como "equivoco" por ISH (FISH o CISH) usando las guías 2013 ASCO/CAP HER2, la categoría HER2 "negativo" deber ser usada para estadiaje en estadio pronóstico.
- El valor pronóstico de estos grupos de estadio pronóstico está basado en poblaciones de personas con cáncer de mama a quienes se les ha ofrecido y fueron mayormente tratadas con terapia endocrina y/o terapia sistémica (incluyendo terapia anti-HER2) apropiada.

Tomado de: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons,

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Ministerio de Salud

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO			Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019		Versión V.01

Chicago Illinois (2017)

AGRUPACIÓN POR ESTADIO PATOLÓGICO PRONOSTICO					
TNM	Grado	HER2	RE	RP	Estadio
TisN0M0	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	0
T1*N0M0 T0N1miM0 T1*N1miM0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
T0N1**M0 T1N1**M0 T2N0M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

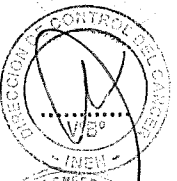
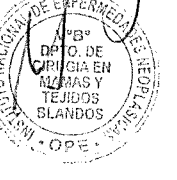
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO				Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA				Implementación 2019	Versión V.01

      	G3	Positivo	Positivo	Negativo	IA
				Positivo	
			Negativo	Positivo	IIA
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
T2N1***M0 T3N0M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
				Negativo	IIB
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
T0N2M0 T1*N2M0 T2N2M0 T3N1***M0 T3N2M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
			Negativo	Positivo	
				Negativo	
		Positivo	Positivo	Positivo	IB
				Negativo	IIIA
		Negativo	Positivo	Positivo	
				Negativo	

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludDOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 Cualquier TN3M0	G2	Negativo	Positivo	Negativo	
				Positivo	IB
				Negativo	IIIA
				Positivo	IIIB
	G3	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
				Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
				Positivo	IIIC
		Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
				Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
				Positivo	IIIC
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 Cualquier TN3M0	G1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
				Positivo	IIIB
				Negativo	IIIA
				Positivo	IIIB
		Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
				Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
				Positivo	IIIC
	G2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
				Positivo	IIIA
		Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
				Positivo	IIIC
T4N0M0 T4N1**M0 T4N2M0 Cualquier TN3M0	G3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
				Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
				Positivo	IIIC
		Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
				Positivo	IIIA
				Negativo	IIIB
				Positivo	IIIC
Cualquier T cualquier N M1	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	IV

*T1 incluye T1mi

**N1 incluye N1mi. Tumores T2, T3 y T4 y N1mi son incluidos en el estadio pronóstico como T2N1, T3N1 y T4N1, respectivamente.

Notas:

1. Para casos con compromiso ganglionar sin evidencia de tumor primario (ejm:

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

Implementación
2019

Versión
V.01

TON1, etc.) o carcinoma ductal mamario in situ (ejm: TisN1, etc.), el grado, HER2, RE, RP e información del tumor en el ganglio debe ser usado para asignar un estadio.

2. En casos cuando HER2 es determinado como "equivoco" por ISH (FISH o CISH) usando las guías 2013 ASCO/CAP HER2, la categoría HER2 "negativo" deber ser usada para estadiaje en estadio pronóstico.
3. El valor pronóstico de estos grupos de estadio pronóstico está basado en poblaciones de personas con cáncer de mama a quienes se les ha ofrecido y fueron mayormente tratadas con terapia endocrina y/o terapia sistémica (incluyendo terapia anti-HER2) apropiada.

Tomado de: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons, Chicago Illinois (2017)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

ANEXO N° 6
COMPARACIÓN DE pCR, RCB Y yAJCC

SISTEMA DE ESTADIAJE	ABREVIACIÓN	CATEGORÍAS	COMPONENTES
Pathologic Complete Response	pCR	Ausente Presente	Cualquier tumor residual
American Joint Committee on Cancer	yAJCC	0 1 2(a-b) 3(a-c)	T: tamaño tumoral N: metástasis ganglionar M: metástasis a distancia
Residual Cancer Burden	RCB	0 (no RD) I (RD minima) II (RD moderado) III (RD extenso)	Tamaño tumoral Celularidad tumoral Metástasis ganglionar

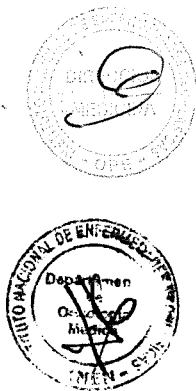
RD: enfermedad residual (residual disease)

SCORE	ANÁLISIS MULTIVARIADO*	HR (IC) y p-value
pCR	No pCR en relación con pCR	9.18 (2.75-30.62), P<0.0001
yAJCC	4 tipos (relacionados con yAJCC 0)	
	yAJCC 1	5.84 (1.59-21.44), P=0.01
	yAJCC 2	11.83 (3.19-43.88), P<0.0001
	yAJCC 3	22.57 (6.02-84.60), P<0.0001
RCB	4 tipos (relacionados con RCB-0)	
	RCB-I	6.66 (1.57-28.24), P=0.01
	RCB-II	7.95 (2.29-27.61), P<0.0001
	RCB-III	24.08 (6.50-89.27), P<0.0001

*Incluye estadio clínico (III, inflamatorio, I, II), edad y status de RH

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

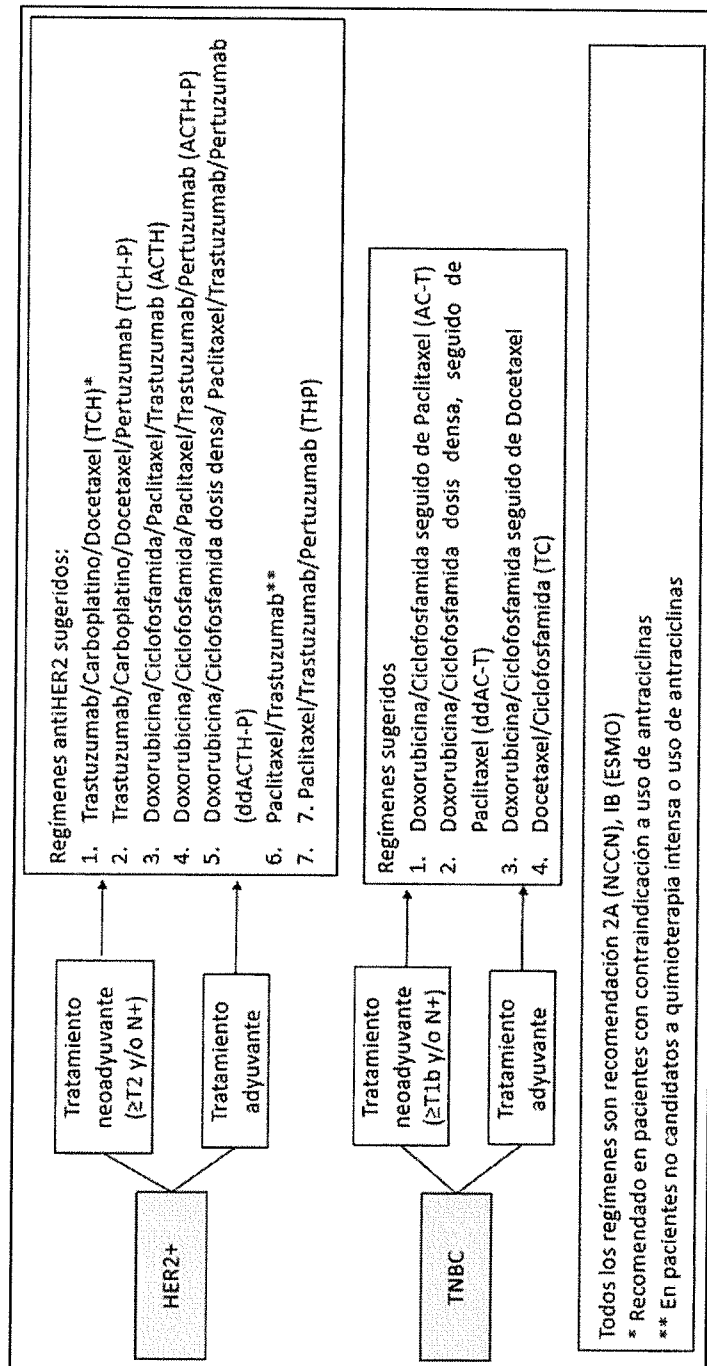
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ
Sector Salud
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019
		Versión V.01

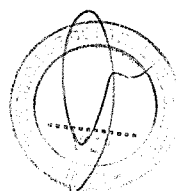
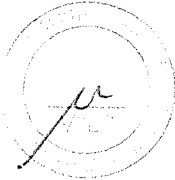
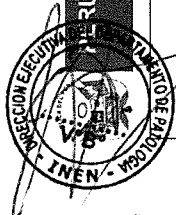
ANEXO N° 7 TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE



Adaptado de NCCN guidelines breast cancer V2.2019 y GPC; Manejo multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM). Guía Resumen, Perú: AUNA; 2018.

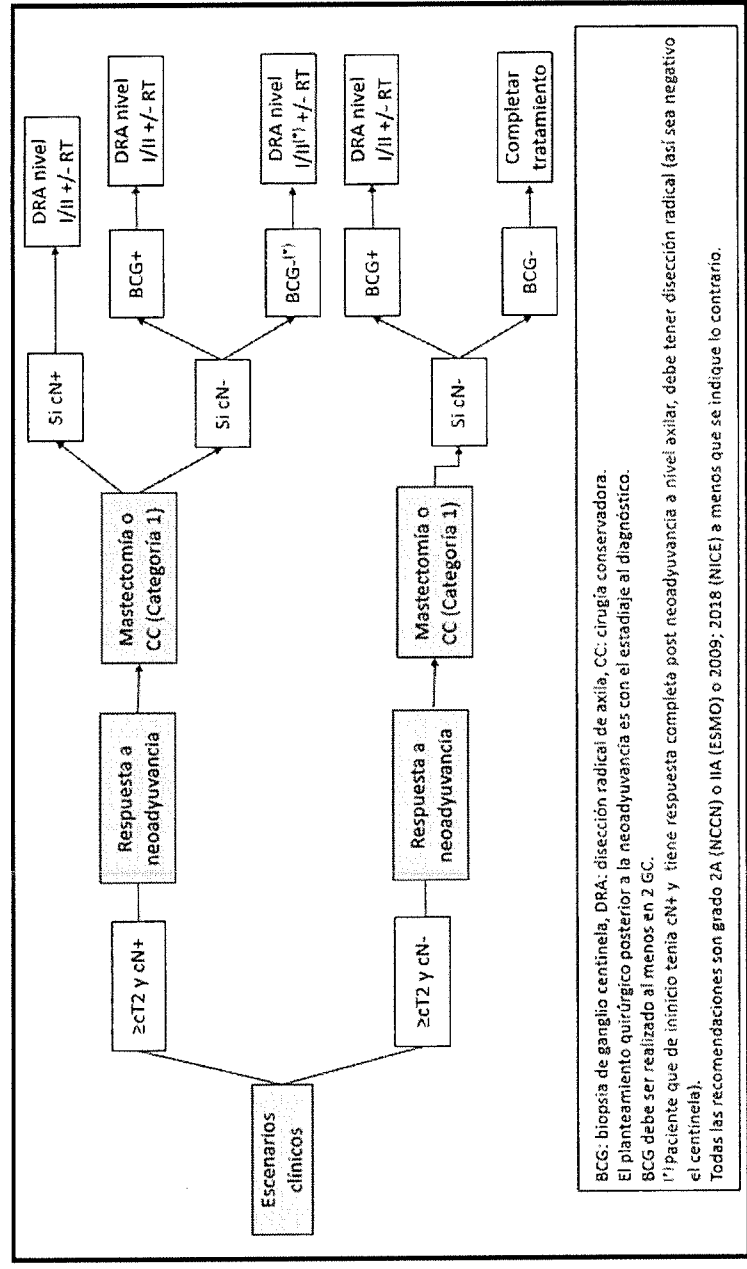
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

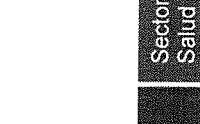
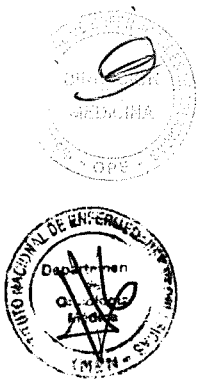


DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019
		Versión V.01

ANEXO N° 8 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO



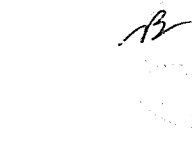
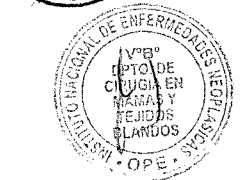
Adaptado de NCCN guidelines breast cancer V2.2019 y GPC; Manejo multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM). Guía Resumen, Perú: AUNA; 2018.



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación	Versión
	2019	V.01

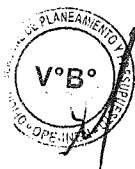
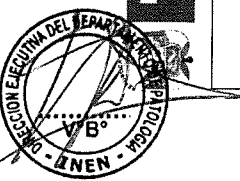
ANEXO N° 9
REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CÁNCER DE MAMA HER2 (+)

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
TCH** (32)	Docetaxel 75 mg/m ² día 1 Carboplatino 6AUC día 1 cada 21 días por 6 ciclos + H 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año.	2A, NCCN 1B, ESMO	BCIRG-006	3222	A: AC seguido de Docetaxel (AC-T) cada 3 semanas B: AC seguido de Docetaxel (AC-T) cada 3 semanas + H	5-year DFS: TCH 81% (HR 0.75 en comparación con H, AC-T); P=0.04 AC-TH 84% (HR 0.64 en comparación con AC-T); P<0.001 AC-T 75%	No hubo diferencias significativas en DFS entre los regímenes con H, aunque ambos fueron superiores a AC-T. Los ratios de CHF y disfunción cardíaca fue mayor en AC-TH vs. TCH (P<0.001)
TCH** + Pertuzumab (P) (33)	TCH + Pertuzumab 840 mg IV día 1, seguido de Pertuzumab 420 mg IV día 1 cada 21 días hasta completar 1 año.	2A, NCCN 1B, ESMO	TRYPHAE NA	225	A: FEC + H + P x3 seguido de Docetaxel + H + P x3 B: FEC x3, seguido de T + H + P x3	TCH-P x6 (brazo C): LVSD: 1.4 (0.0-7.6), LVEF ≥10% del basal: 2.7 (0.3-9.4)	El endpoint del estudio fue seguridad cardíaca. pCR: 66.2% en TCH-P (brazo C) vs 61.3% en brazo A y 57.3% en brazo B.
AC seguido de Paclitaxel (T) + Trastuzumab	A 60 mg/m ² día 1 C 600 mg/m ² día 1 cada 21 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m ² semanal	2A, NCCN 1B, ESMO	B-31 (NCT0000406) N9831	2043 (B-31) 1633	AC seguido de Paclitaxel semanal	DFS: 0.48 (0.39-0.59, P<0.0001=	Trastuzumab mayor DFS a los 3 años (87.1%) que grupo control (75.4%). Diferencia absoluta 11.8%.



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación	Versión
	2019	V.01

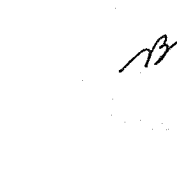
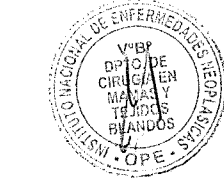
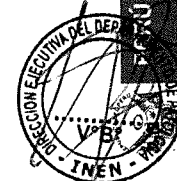
(H)**(34)	por 12 semanas + Trastuzumab 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año.	(N98 31)	(NCT00005 97)		AC seguido de Paclitaxel + Trastuzumab	A los 28 meses de mediana de seguimiento, LVEF fue 66% (basal fue 68%). 1% (1 paciente) tuvo CHF. No hubo eventos cardíacos mortales.	ddAC seguido de P/T es seguro y no incremento eventos cardíacos comparado con regímenes estándar.
AC densa (ddAC) seguido de Paclitaxel (T) + Trastuzumab (H)**(35)	A 60 mg/m ² día 1 C 600 mg/m ² día 1 cada 14 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m ² semanal por 12 semanas + Trastuzumab 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año.	70	-	2A, NCCN 1B, ESMO			
AC+TH + Pertuzumab (P)(36)	A 60 mg/m ² día 1 C 600 mg/m ² día 1 cada 21 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m ² semanal por 12 semanas + Trastuzumab 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año + Pertuzumab 840 mg día 1, seguido de 420 mg cada 21 días hasta completar 1 año.	4804	APHINITY	2A, NCCN 1B, ESMO	AC seguido de Paclitaxel + Trastuzumab + placebo	3-year iDFS: 0.81 (0.66-1.00, P=0.045) 94.1% vs. 93.2%	En el grupo N-, se tuvo 3-year iDFS de 97.5% en el grupo Pertuzumab vs. 98.4% en el grupo placebo (HR=1.13) Diarrea grado 3 más común con Pertuzumab (9.8% vs. 3.7%).



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación	Versión
	2019	V.01

ddAC seguido de TH-P(37)	Cohorte A: A 60 mg/m ² día 1 C 600 mg/m ² día 1 cada 14 días por 4 ciclos, seguido de: Paclitaxel 80 mg/m ² semanal por 12 semanas + Trastuzumab y Pertuzumab por 4 ciclos.	2A, NCCN 1B, ESMO	BERENICE	397	Cohorte B: FEC por 4 ciclos, seguido de Paclitaxel + Trastuzumab y Pertuzumab por 4 ciclos	pCR cohorte A: 61.8% pCR cohorte B: 60.7%	El endpoint primario fue seguridad cardíaca (6.5% cohorte A y 2.0% cohorte B tuvo al menos una disminución de FEVI) La mayor pCR fue en el subtipo PAM50 HER2 enriquecido (75% y 73% respectivamente).
Paclitaxel (T) + Trastuzumab (H)(38)	T 80 mg/m ² día 1 semanal por 12 semanas Trastuzumab 8 mg/kg día 1, seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta completar 1 año.	2A, NCCN	APT	406	Control	3-year iDFS: 98.7% (97.6%-99.8%) P<0.001	En pacientes con EC I, T+H fue asociado con un riesgo de recurrencia temprana de 2% a los 3 años.
Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab (59)	T 80 mg/m ² día 1 semanal por 12 semanas + H + P.	2A, NCCN	ADAPT	160	H+P	pCR THP: 90.5% comparado con pCR36.3% en grupo H+P	En este estudio fase 2, la adición de taxano monodroga al bloqueo dual en el set neoadyuvante por 12 semanas incrementó significativamente la pCR en pacientes con EBC HER2 (+)/RH-.

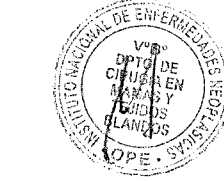
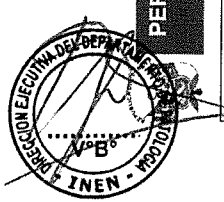
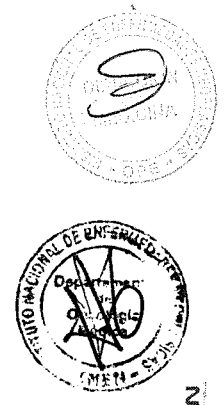
**Todos los ciclos deben ser acompañados por factor estimulante de colonias (G-CSF)
DFS: Sobrevida libre de enfermedad, iDFS: sobrevida libre de enfermedad invasiva, HR: Hazard ratio, AC Adriamicina-Ciclofosfamida, ddAC: AC dosis densa, LVEF: fracción de eyección ventricular izquierdo, CHF: insuficiencia cardíaca congestiva, FEC: 5-Fluorouracil-Epirubicina-Ciclofosfamida, LVSD: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, LVEF: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, EBC: early breast cancer.



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación	Versión
	2019	V.01

ANEXO N° 10
REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
AC seguido de Pacitaxel semanal**	A 60 mg/m ² día 1 C 600 mg/m ² día 1 cada 21 días por 4 ciclos, seguido de: Pacitaxel 80 mg/m ² semanal por 12 semanas.	2A, NCCN 1A, ESMO	NEJM358;16 (NCT00004125)	4950	Docetaxel (cada 3 semanas y semanal)	DFS: 1.27 (1.03-1.57) P=0.006	Pacitaxel semanal mayor DFS que Docetaxel cada 3 semanas DFS: 1.23 (1.00-1.52) P=0.02 y Docetaxel semanal DFS 1.09 (0.89-1.34) P=0.29.
AC seguido de Docetaxel**(41)	A 60 mg/m ² día 1 C 600 mg/m ² día 1 cada 21 días por 4 ciclos, seguido de: Docetaxel 100 mg/m ² cada 21 días por 4 ciclos.	2A, NCCN 1A, ESMO	GEARDUO	913	Doxorubicina - Docetaxel cada 14 días por 4 ciclos	pCR OR: 2.22 (1.52-3.24) IC 90% P<0.001	Mayor pCR con AC seguido de Docetaxel (14.3%) vs Doxorubicina - Docetaxel (7.7%).
AC dosis densa seguido de Pacitaxel semanal**(42)	A 60 mg/m ² día 1 C 600 mg/m ² día 1 cada 14 días por 4 ciclos, seguido de: Pacitaxel 80 mg/m ² semanal por 12 semanas.	2A, NCCN 1A, ESMO	CALGB 9741	2005	AC concurrente seguido de Pacitaxel semanal, AC y Pacitaxel secuencial	DFS: 0.74 (1.03-1.57) P=0.010	AC dosis densa mayor DFS a los 4 años (82%) que los otros regímenes (75%).



Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

Sector
Salud

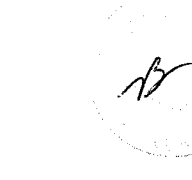
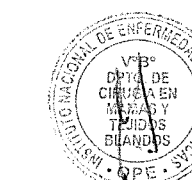
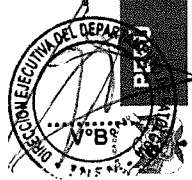
PERU

DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación	Versión
	2019	V.01

TC (Docetaxel – Ciclofosfamida)*	D 75 mg/m ² día 1 C 600 mg/m ² día 1 cada 21 días por 4 ciclos.	2A, NCCN 1A, ESMO	9735 trial	1016	AC	DFS: 0.74 (0.56-0.98) P=0.033	TC mayor DFS a los 7 años (81%) que AC (75%) en pacientes jóvenes/adultos mayores.
**Todos los ciclos deben ser acompañados por factor estimulante de colonias (G-CSF) DFS: Sobrevida libre de enfermedad, HR: Hazard ratio, pCR: respuesta patológica completa, OR: odds ratio, AC Adriamicina-Ciclofosfamida							

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



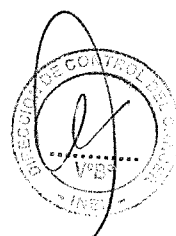
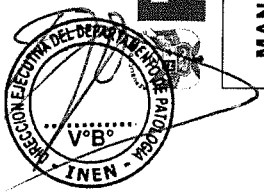
DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación	Versión
	2019	V.01

ANEXO N° 11
REGÍMENES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE - ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA

TNBC	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Capecitabina(81)	2500 mg/m ² /día por 14 días de 6-8 ciclos	2A, NCCN 1B, ESMO	CREATE-X	910	Control	DFS: 0.70 (0.53-0.92), P=0.01 (74% vs. 67.6%)	OS a los 5 años fue mayor con Capecitabina (89.2% vs. 83.6%, HR=0.59, 0.39-0.90, p=0.01). El síndrome mano-pie fue la reacción más frecuente con Capecitabina (73.4%).

HER2 (+)	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Ado-Trastuzumab Entansina (T-DM1)(86)	3.6 mg/kg cada 3 semanas por 14 ciclos	1, NCCN 1A, ESMO	KATHERINE	1486	Trastuzumab	iDFS a los 3 años: 0.50 (0.39-0.64) P<0.001 (88.3% vs. 77%)	El riesgo de recurrencia de cáncer invasivo fue 50% menor con T-DM1 adyuvante vs. Trastuzumab. Todos los subgrupos se benefician con T-DM1. Data de seguridad fue consistente con el perfil conocido de T-DM1. Efecto G3 más frecuente con T-DM1: plaquetopenia (5.7%).

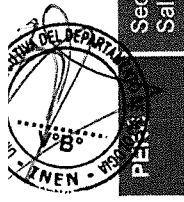
iDFS: sobrevivida libre de enfermedad invasiva (definida como la ausencia de recurrencia de cáncer invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer invasivo locorregional ipsilateral, cáncer invasivo contralateral, recurrencia a distancia o muerte por cualquier causa).



DOCUMENTO TÉCNICO	Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO	DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2019
	Versión V.01

ANEXO N° 12
REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA ADYUVANCIA EXTENDIDA

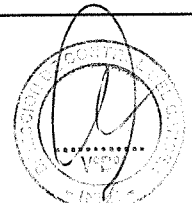
TNBC	Dosis	Jerarquización de la evidencia	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Comentario
Neratinib(95)	240 mg/día por 1 año	2A, NCCN 1B, ESMO	ExteNET	2840	Placebo	5-year DFS: 0.73 (0.57-0.92) 90.2% vs. 87.7% en la población ITT	Incremento global 2.5% en 5-year DFS a favor de Neratinib. Subgrupo de mayor beneficio: RH+ HER2 (+) con 4 o más ganglios comprometidos que hayan recibido 1 año de Trastuzumab. Efecto más frecuente: diarreas ≥ grado 3 (40% vs. 2%). No se conoce el beneficio ni toxicidades en los pacientes que han usado previamente Pertuzumab + Trastuzumab, o T-DM1. OS no reportado.
ITT: intention to treat population							



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CANCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación	Versión
	2019	V.01

ANEXO N° 13
SEGUIMIENTO

Evaluación clínica	Imágenes	Consideraciones especiales	Guía práctica clínica
Historia clínica y examen físico 1-4 veces al año si es clínicamente apropiado los 5 primeros años, luego anualmente (2A, NCCN) Evaluación médica está recomendada cada 3-4 meses los 2 primeros años, luego cada 6-8 meses los años 3 a 5, y luego anualmente. (VA, ESMO) Evaluación médica cada 3-6 meses los primeros 5 años, luego anualmente (CCO)	Mamografía cada 12 meses (2A, NCCN) Mamografía contralateral (post mastectomía) y/o anual bilateral (post cirugía conservadora), con ecografía y RMN mamas cuando es necesario (IIA, ESMO) Mamografía 6 meses después que el tratamiento para el cáncer de mama es finalizado, luego anualmente (CCO)	Screening para metástasis: en ausencia de signos clínicos y síntomas sugestivos de recurrencia de enfermedad, no se tiene indicación de laboratorios o estudios de imágenes para screening de metástasis (2A, NCCN)(CCO) En pacientes asintomáticos, otros exámenes de laboratorio o imágenes (hemograma, bioquímico, radiografía tórax, gammagrafía, ecografía hepática, FDG-PET-CT) o cualquier marcador tumoral como CA15-3 o CEA no está recomendado (ID, ESMO) Los pacientes deben ser alentados a adoptar una dieta y estilo de vida saludable, incluyendo la modificación de dieta y ejercicio (2A, NCCN)(IIA, ESMO)	NCCN breast cancer (Surveillance. 2019) ESMO (Early breast cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2019) CCO (Follow-up and surveillance of curatively treated breast cancer patients. Canadian Cancer Society -online-. 2019)





PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades NeoplásicasDOCUMENTO TÉCNICO
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVOCódigo:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019Versión
V.01

ANEXO N° 14

**MODELO DE DIAGNOSTICO ANALÍTICO ESTANDARIZADO EN CARCINOMA
INFILTRANTE DE MAMA – EVALUACIÓN DE RESPUESTA A NAT: RCB. DPTO.
PATOLOGÍA - INEN**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520 – Surquillo – Lima 34 Teléfono 7106900

DIAGNOSTICO ANALÍTICO ESTANDARIZADO EN CARCINOMA INFILTRANTE DE MAMA

NIPO: CIMA: edad:

Apellidos y Nombres:

N° Patología:

Procedimiento: ☐ Mastectomía radical modificada ☐ Centralectomía
☐ Mastectomía total ☐ Resección quirúrgica de lesión no palpable
☐ Cuadrantectomía ☐ Otros:

En fresco: Fijado:

Integridad del espécimen: Márgenes evaluables:

Fecha de recepción:
 Fecha de procesamiento:
 Patólogo:

Protocolo de tinción:
 Superior: Naranja Anterior: Verde Lateral: Negro
 Inferior: Rojo Posterior: Azul Medial: Amarillo

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA: ☐ MAMA DERECHA ☐ MAMA IZQUIERDA ☐ NO PRECISABLE

Dimensiones Tamaño y peso :

Piel (elipse): (Dimensiones y características)

Pezón: (Dimensiones y características)

Areola: (Dimensiones y características)

Biopsia congelación y/o impronta intraoperatoria:

Lesión no palpable:

TUMOR: ☐ Único ☐ LECHO CRUENTO: ☐ LECHO TUMORAL Y/O TUMOR RESIDUAL (post NAT)

Múltiple: Especificar número ()

Localización: ☐ CSEQ1 ☐ CSIQ2 ☐ CIEQ3 ☐ CIIQ4 ☐ Retroareolar Q5 ☐ No precisable

Distancia del pezón:

Distancia de la piel:

Distancia del margen posterior:

Otros:

Tamaño:

Bordes:

Aspecto:

Color:

Consistencia:

Otros:

MARGENES QUIRURGICOS: ☐ Libres ☐ Comprometidos

RESTO DEL TEJIDO MAMARIO:

GANGLIOS LINFATICOS: Región axilar (medida): N° de ganglios Ganglio de mayor tamaño:

Ganglio centinela 1: N° de ganglios Ganglio de mayor tamaño:

Ganglio centinela 2: N° de ganglios Ganglio de mayor tamaño:

Otros: N° de ganglios Ganglio de mayor tamaño:

OTROS:

SE INCLUYE:

1

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Implementación
2019

Versión
V.01

Nº. Patología:

DIAGNÓSTICO:

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA:

TIPO DE NEOPLASIA

- ☐ Carcinoma invasivo N.O.S (carcinoma ductal infiltrante NOS) 8500/3
☐ Carcinoma infiltrante tipo tubular 8211/3
☐ Carcinoma infiltrante tipo cribiforme 8201/3
☐ Carcinoma infiltrante tipo mucinoso 8480/3
☐ Carcinoma infiltrante tipo papilar 8503/3
☐ Carcinoma infiltrante tipo micropapilar 8507/3
☐ Carcinoma lobulillar infiltrante 8520/3
☐ Enfermedad de Paget
☐ otros:

GRADO HISTOLÓGICO (Scarff-Bloom-Richardson System- Nottingham Modification). NAT previa: ☐ SI ☐ NO

- ☐ Bien diferenciado: Grado I { }
☐ Moderadamente diferenciado: Grado II { }
☐ Pobremente diferenciado: Grado III { }

LOCALIZACIÓN

- ☐ Cuadrante súpero externo (Q1)
☐ Cuadrante súpero interno (Q2)
☐ Cuadrante ínfero externo (Q3)
☐ Cuadrante ínfero interno (Q4)
☐ Región retroareolar (Q5)

PERMEACIÓN TUMORAL LINFOVASCULAR

- ☐ Presente
☐ Ausente

INVASIÓN TUMORAL PERINEURAL

- ☐ Presente
☐ Ausente

FOCOS MÚLTIPLES DE CARCINOMA INVASIVO

- ☐ Presente Nº
☐ No evidente en las secciones examinadas

CARCINOMA IN SITU ASOCIADO A LA NEOPLASIA

- ☐ Ausente ☐ Presente: Grado nuclear: Patrón: %:
Otros:

DIMENSIONES

- ☐ El diámetro mayor del carcinoma invasivo medido microscópicamente es de mm: mm
☐ El diámetro mayor del carcinoma in situ mide microscópicamente mm: mm
☐ El carcinoma invasivo residual / viable medido microscópicamente es mm: x mm

PEZÓN Y REGIÓN RETROAREOLAR

- ☐ Libre de infiltración tumoral
☐ Invasión tumoral directa presente
☐ Embolos tumorales presentes en los vasos de la dermis
☐ Carcinoma in situ en los conductos terminales
☐ Enfermedad de Paget en el pezón



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas**DOCUMENTO TÉCNICO
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**Código:
DT. DNCC.INEN.004Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**Implementación
2019Versión
V.01**PIEL**

Nº.Patología:

- ☐ Ausencia de invasión por carcinoma
☐ Invasión tumoral directa presente
☐ Embolos tumorales presentes en los vasos de la dermis

BORDES DE SECCIÓN

- ☐ No evaluables
☐ Libres de neoplasia distancia mm:
☐ El carcinoma invasivo compromete focalmente (<1 campo 10x) el margen/es:
☐ El carcinoma invasivo compromete extensamente el margen/es:
☐ El carcinoma in situ compromete focalmente (<1 campo 10x) el margen/es:
☐ El carcinoma in situ compromete extensamente el margen/es:

TEJIDO MAMARIO NO TUMORAL

- ☐ Sin alteraciones histológicas significativas
☐ Fibroadenosis quística
☐ Papiloma intraductal
☐ Fibroadenoma
☐ Hiperplasia ductal atípica
☐ Atipia Epitelial plana
☐ Otros:

ESTADIO: TUMOR PRIMARIO (pT) (American Joint Committee On Cancer, Eighth Edition, 2017)

- ☐ pTx Tumor primario no puede ser definido
☐ pT0 No hay evidencia de tumor primario
☐ pTis (DCIS) Carcinoma ductal in situ
☐ pTis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociado a carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (DCIS) en el parénquima mamario subyacente. Carcinomas infiltrantes en el parénquima mamario asociados con enfermedad de Paget son categorizados en función del tamaño y características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget todavía debe ser observado.
☐ pT1 Tumor de <= 20 mm en su mayor dimensión
☐ pT1mi Tumor de <= 1 mm en su mayor dimensión
☐ pT1a Tumor de > 1 mm pero <= 5 mm en su mayor dimensión (redondear cualquier medida 1.0 - 1.9 mm a 2.0 mm)
☐ pT1b Tumor de > 5 mm pero <= 10 mm en su mayor dimensión
☐ pT1c Tumor de > 10 mm pero <= 20 mm en su mayor dimensión
☐ pT2 Tumor de > 20 mm pero <= 50 mm en su mayor dimensión
☐ pT3 Tumor de > 50 mm en su mayor dimensión
☐ pT4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión solamente de la dermis no califica como T4
☐ pT4a Extensión a la pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral mayor en ausencia de invasión de estructuras de la pared torácica no debe ser calificado como T4
☐ pT4b Ulceración y/o nódulos satélite macroscópicos ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) o piel que no alcanza el criterio de carcinoma inflamatorio
☐ pT4c pT4a + pT4b están presentes
☐ pT4d Carcinoma inflamatorio

GANGLIOS LINFÁTICOS

Dissección axilar: (.....) Ganglio centinela: (.....) Cola de mama: (.....) Otros: (.....)

Número total de ganglios linfáticos evaluados:

Número total de ganglios linfáticos con tumor:

Número total de ganglios linfáticos con tumor sin evidencia de respuesta:

Número total de ganglios linfáticos con efecto de tratamiento y/o tumor residual:

Número total de ganglios linfáticos sin cambios:

- Tipo de metástasis: ☐ Macrometástasis ☐ Micrometástasis
☐ Con extensión extracapsular ☐ Sin extensión extracapsular

El diámetro mayor de la metástasis medida microscópicamente es de mm: ☐ Embolia sinusal

Diámetro mayor de la extensión extracapsular:

Otros:

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICASAv. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:
DT. DNCC.INEN.004

Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

Implementación
2019

Versión
V.01

ESTADIO: GANGLIOS LINFÁTICOS (pN) (American Joint Committee On Cancer, Eighth Edition, 2017)

- ☐ pNx Ganglios regionales no pueden ser evaluados
- ☐ pN0 Ganglios linfáticos regionales sin metástasis o solo ITC
- ☐ pN0 (i+) Solo ITC (grupos de células malignas no mayor de 0.2 mm) en ganglios linfáticos regionales
- ☐ pN0 (mol+) Hallazgos moleculares positivos por RT-PCR, no ITC detectadas
- ☐ pN1 Micrometástasis o metástasis en 1-3 linfonodos axilares, i/o linfonodos clínicamente negativos de la mama interna con micro metástasis o macro metástasis por biopsia de ganglio centinela
- ☐ pN1 (mi) Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0.2mm, pero no más de 2.0 mm)
- ☐ pN1a Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una mayor de 2.0 mm
- ☐ pN1b Metástasis en ganglio centinela ipsilateral de la mama interna, excluyendo ITC
- ☐ pN1c pN1a y pN1b combinados
- ☐ pN2 Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares, o ganglio de la mama interna ipsilateral positivo por imagen en ausencia de metástasis de ganglios linfáticos axilares
- ☐ pN2a Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos uno mayor de 2.0 mm)
- ☐ pN2b Metástasis clínicamente detectada en ganglios linfáticos de la mama interna con o sin confirmación microscópica, con ganglios axilares patológicamente negativos
- ☐ pN3 Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III); o ganglios linfáticos positivos de la mama interna ipsilateral por imagen en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos nivel I, II; o en más de 3 ganglios axilares y micro metástasis o macro metástasis por biopsia de ganglio centinela en ganglios linfáticos clínicamente negativos de la mama interna ipsilateral; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
- ☐ pN3a Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos uno mayor de 2.0 mm); o metástasis a los ganglios axilares infraclaviculares (nivel III)
- ☐ pN3b pN1a o pN2a en presencia de pN2b (Ganglios de la mama interna positivos por imagen); o pN2a en presencia de pN1b
- ☐ pN3c Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

INMUNOHISTOQUÍMICA: (Muestras procesadas automatizadamente en equipo Autostainer Link instruments-DAKO)

Receptor de estrógeno (DAKO, Monoclonal Rabbit Anti-Human; SP1):

Receptor de progesterona (DAKO, Monoclonal Mouse Anti Human; PgR 636):

C-erbB-2 (DAKO, Polyclonal Rabbit Anti-Human):

Ki67 (DAKO, Monoclonal Mouse Anti-Human; MIB-1):

Otros:

Perfil genético (los hallazgos histomorfológicos y el inmunofenotipo, podrían estar en relación a):

- ☐ Carcinoma luminal (N.O.S.) ☐ Carcinoma HER 2 positivo
- ☐ Carcinoma luminal A ☐ Carcinoma triple negativo (N.O.S.)
- ☐ Carcinoma luminal B (HER 2 negativo) ☐ Carcinoma basal triple negativo
- ☐ Carcinoma luminal B (HER 2 positivo) ☐ Carcinoma basal no triple negativo

EVALUACIÓN DE RESPUESTA A LA NAT (http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB)

RCB :

GRUPO RCB :

1.- Lecho tumoral primario:

Área de lecho tumoral primario: mm X mm

Promedio de celularidad: %

Carcinoma in situ: %

2.- Ganglios linfáticos:

Número de ganglios positivos:

Diámetro mayor de la metástasis:



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66:7-30.
2. GLOBOCAN 2018. Incidence and mortality by breast cancer. International Agency for Research on Cancer 2018
3. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2010-2012. Volumen V. INEN.
4. F. Cardoso, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Special Article. Annals of Oncology 0;1-27, 2019.
5. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013, Ann Oncol 2013;24(9):2206-2223.
6. Allemani C, et al. Global surveillance of cancer survival: analysis of individual data for 25,676,887 patients for 279 population-based registries in 67 countries. Lancet 2015; 385(9972):977-1010.
7. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008 Feb 10; 26(5):778-85.
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014; 384:164-172.
9. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: metanalysis of individual patient data form ten randomised trials. Lancet Oncol 2018; 19:27-39.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2019. Version 2.2019.
11. F. Cardoso, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Special Article. Annals of Oncology 0;1-27, 2019.
12. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management NICE guideline 2018 [Internet, online version]. [Published: 18 July 2018]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>
13. Lakhani S, Ellis O, Schnitt S, World Health Organization, Classification of Tumours of the Breast. Fourth Edition. 2012. 240 pages.
14. Guiu S, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. Annals of Oncology 2102; 23:2997-3006. Available from: doi:10.1093/annonc/mds586
15. Giuliano A, Hortobagyi G, et al. Breast Cancer Staging System: AJCC cancer staging manual. Eighth Edition. The American College of Surgeons (ACS). Chicago, Illinois.
16. GPC: Manejo multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM). Guía Resumen, Perú: AUNA; 2018. Available from: <https://marketing.oncosalud.pe/hubfs/Guia%20especializada%20Auna/GPC%20RESUME%20-%20CANCER%20DE%20MAMA.pdf>
17. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

Feb 10; 26(5):778-85. Available from: 10.1200/JCO.2007.15.0235.

18. Briest S, Stearns V. Neoadjuvant Therapy. Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Breast Cancer, 2011. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/neoadjuvant-therapy>
19. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012 May 20; 30(15):1796-804. Available from: 10.1200/JCO.2011.38.8595
20. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014 Jul 12; 384(9938): 164-72. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
21. Lohrisch C, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(30):4888-4894. Available from: doi: 10.1200/JCO.2005.01.6089
22. NCCN Guidelines V 2.2019. Invasive Breast Cancer. Principles of preoperative systemic therapy.
23. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1659-1672. Available from: doi:10.1056/NEJMoa052306
24. Houssani N, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 2008; 26:3248-3258. Available from: doi: 10.1200/JCO.2007.15.2108.
25. Wolff AC, et al. "Principles of HER2 testing". Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018; 36:2105-2122. Available from: doi:10.1200/JCO.2018.77.8738
26. Balic M, et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. Breast Care. Austria. Available from: 10.1159/000499931
27. Using a New Marker Clip System in Breast Cancer: Tumark Vision@Clip – Feasibility Testing in Everyday Clinical Practice. Breast Care 2018; 13:116-120. Available from: doi.org/10.1159/000486388
28. Rosen EL, et al. FDG PET, PET/CT and breast cancer imaging. Radiographics 2007; 27 Suppl 1: S215-219. Available from: doi: 10.1148/rg.27si075517
29. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines. Genetic/Familial Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 3.2019. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
30. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines. Adolescent and Young (AYA) Oncology. Fertility and Birth Control. Version 1.2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aya.pdf
31. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant Pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

2012; 13:25-32. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9

32. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *BCIRG-006. N Engl J Med.* October 6, 2011; 365:1273-1283. Available from: doi:10.1056/NEJMoa0910383
33. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER-2 positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013; 24:2278-2284. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdt182
34. Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-1684. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa052122
35. Dang C, Fournier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8):1216-22. Available from: doi: 10.1200/JCO.2007.12.0733
36. Von Minckwitz, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer (APHINITY). *N Engl J Med* 2017 Massachusetts Medical Society. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1703643
37. Swain SM, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1;29(3):646-653. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdx773.
38. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-1283. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1406281
39. Trastuzumab (Herceptin). FDA label. Food and Drug Administration. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf
40. Jackisch C, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for patients with ERBB2-positive early breast cancer: final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial. Available from: doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0339.
41. Von Minckwitz G, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(12):2676-85. Available from: doi: 10.1200/JCO.2005.05.078
42. Citron ML, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003; 21:1431-1439. Available from: 10.1200/JCO.2003.09.081
43. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27:1177-1183. Available from: 10.1200/JCO.2008.18.4028

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

44. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:747-756. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3
45. Sikov VM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology* 2014. Available from: 10.1200/JCO.2014.57.0572
46. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992; 28A:1415-1418. Available from: doi: 10.1016/0959-8049(92)90534-9
47. Hoffman K, Souchon R, Lebeau A, Ohischlegel C, Gruber SG, Rageth C, AGO; DGS; SGS, OGS; Panelists; Executive Board Members. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013; 49:2277-83.
48. Sikov VM. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: response, subsequent treatment, and prognosis. UpToDate. Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.
49. Houssami N, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012 Dec; 48(18):3342-54. Available from: 10.1016/j.ejca.2012.05.023
50. Basho R, et al. Optimizing (neo)adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018; 10. Available from: doi: 10.1177/1758835918775697
51. Romond E, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Research* 2012; 72:S5-5. Available from: doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730
52. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(9):869-78. Available from: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7
53. Swain S, et al. Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel in HER2-positive metastatic breast Cancer. CLEOPATRA Study Group. *N Engl J Med* 2015; 372:724-734. Available from: 10.1056/NEJMoa1413513
54. Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al: End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract 1020. Presented June 2, 2019.
55. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *ASCO Meeting Abstracts* 2015; 33:505. Available from: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
56. Von Minckwitz G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. APHINITY Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 2017; 377:122-131. Available from: 10.1056/NEJMoa1703643

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
SaludInstituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

57. Gianni L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2 negative cohort. Lancet 2010 Jan 30; 375(9712):377-84. Available from: doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
58. Robidoux A, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. Nov;14(12):1183-92. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(13)70411-X
59. Nitz UA, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. Ann Oncol. 2017 Nov 1; 28(11):2768-2772. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdx494.
60. Huober J, Von Minckwitz G, Denkert C, et al. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. Breast Cancer Res. Treat. 2010; 124(1):133-140. Available from: doi: 10.1007/s10549-010-1103-9
61. Balmaña J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F. ESMO Guidelines Working Group. BCRA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2011; 22:vi31-vi34. Available from: doi:10.1093/annonc/mdr373.
62. Stefansson OA, et al. BCRA1 epigenetic inactivation predicts sensitivity to platinum-based chemotherapy in breast and ovarian cancer. Epigenetics. 2102; 7(11):1225-1229. Available from: doi: 10.4161/epi.22561
63. Sikov VM, et al. Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every 4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2016; 34 (Suppl 15). Available from: doi: 10.1200/JCO.2008.21.4163.
64. Campos Gomez S, et al. Neoadjuvant carboplatin and docetaxel in locally advanced triple negative breast cancer: a Hispanic trial. J Clin Oncol. 2016; 34(Suppl 15). Available from: doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e12554
65. Ji Hyun Park, Jin-Hee Ahn, Sung-Bae Kim. How shall we treat early triple-negative breast cancer (TNBC): from the current standard to upcoming immuno-molecular strategies. ESMO Open 2018; 3:e000357. Available from: 10.1136/esmoopen-2018-000357
66. Von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014. 2014; 15(7):747-56. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3
67. P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. Impassion 130 study. NEJM. 2019. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1809615
68. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al: ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26(Suppl 5): v8-v30. Available from: doi: 10.1093/annonc/mdv298.
69. Ayala de la Peña F, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer. Clinical Guides in Oncology. Spain 2018. Available from: doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

89



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:	
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

70. Malek B. Hannouf, et al. A Review of Gene Expression Profiling in early-stage ER+/HER2- Breast Cancer with a focus on the PAM50 Risk of Recurrence Assay. EMJ Oncol. 2019; 7 (Suppl 1):2-13.
71. Sung Gwe Ahn, et al. Molecular classification with NanoString nCounter system in triple-negative breast cancer. Tumor biology. Journal of Clinical Oncology. 2017. Available from: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e23198 Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl
72. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol. 2005 Jun 1; 23(16):3686-96. Available from: doi: 10.1200/JCO.2005.10.517
73. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. Surg Oncol Clin N Am 2014; 23(3):505-23. Available from: doi: 10.1016/j.soc.2014.03.006
74. Gagliato DM, Gonzales-Angulo AM, Lei X, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. J Clin Oncol 2014;32(8):735-44. Available from: doi: 10.1200/JCO.2013.49.7693
75. Omarini C, et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. Eur J Surg Oncol 2017. Apr; 43(4):613-618. Available from: doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.020
76. Campbell J, et al. Comparison of Residual Cancer Burden, American Joint Committee on Cancer staging and Pathologic Complete Response in Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: Results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). Breast Cancer Res Treat. 2017; 165(1):181-191. Available from: doi: 10.1007/s10549-017-4303-8
77. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et al: Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. J Clin Oncol 2005; 23:9304-9311. Available from: doi: 10.1200/JCO.2005.02.5023
78. Jones RL, Lakhani SR, Ring AE, et al: Pathological complete response and residual DCIS following neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Br J Cancer 2006; 94:358-362. Available from: doi:10.1038/sj.bjc.6602950
79. Symmans WF, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007; 25:4414-4422. Available from: doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010
80. Pallis AG, Boukovinas I, Ardavanis A, et al. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2012; 23:1164-1169. Available from: doi: 10.1310/hpj4906-508
81. Masuda N, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy (CREATE-X). N Engl J Med 2017; 376:2147-2159. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1612645
82. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol 2011; 29:3351-3357. Available from: doi: 10.1200/JCO.2010.31.4930

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe



DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO		Código: DT. DNCC.INEN.004	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2019	Versión V.01

83. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:732-742. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa1209124
84. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:689-699.
85. Perez EA, et al. Trastuzumab Emtansine with or without Pertuzumab versus Trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10;35(2):141-148. Available from: doi: 10.1200/JCO.2016.67.4887
86. Von Minckwitz G, et al. Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer (KATHERINE). *N Engl J Med* 2019; 380:617-628. Available from: 10.1056/NEJMoa1814017
87. Dieci MV, Radošević-Robin N, Fineberg S et al. Update on tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immunology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018; 52 (Pt 2): 16-25. Available from: doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003
88. Loi S, Drubay D, Adams S et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37(7): 559-569. Available from: doi: 10.1200/JCO.18.01010
89. Salgado R, et al. The Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology* 26:259-271, 2015. Available from: doi:10.1093/annonc/mdu450
90. Vinayak S, et al. Association of increased tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) with immunomodulatory (IM) triple-negative breast cancer (TNBC) subtype and response to neoadjuvant platinum-based therapy in PrECO0105. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 1000). Available from: doi: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.1000
91. Hurvitz S, et al. Neoadjuvant trastuzumab, Pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus Pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 115-126. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30716-7
92. Stenger M. 2019 ASCO: 3-year outcomes in the KRISTINE trial on neoadjuvant Trastuzumab emtansine plus Pertuzumab in HER2-positive breast cancer. July 2019. Available from: <https://www.ascpost.com/News/60158>
93. Burstein H, et al. Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Available from: doi:10.1200/JCO.2009.25.8707
94. Martin M, et al. A phase two randomised trial of neratinib monotherapy versus lapatinib plus capecitabine in combination therapy in patients with HER2+ advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013. Available from: doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.142.
95. Chan A, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO
**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO NEOADYUVANTE/ADYUVANTE
DEL CÁNCER DE MAMA HER2 (+) Y TRIPLE NEGATIVO**

Código:

DT. DNCC.INEN.004

Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

Implementación
2019

Versión
V.01

controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. February 10, 2016. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(15)00551-3

96. Martin M, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9
97. Esserman L, et al. I-SPY 2 trial: Neoadjuvant and Personalized Adaptive Novel Agents to Treat Breast Cancer. University of California, San Francisco. NCT01042379. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042379>.
98. Schmid P, et al. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant therapy followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). JCO. Last update January 29, 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488>.
99. Plieth J. KEYNOTE-522 stokes adjuvant hopes for Keytruda. The triple-negative breast cancer trial backs neoadjuvant Keytruda, and the good news for Merck is that an adjuvant benefit cannot be ruled out either. Vantage. ESMO. September 29, 2019. Available from: <https://www.evaluate.com/vantage/articles/events/conferences/esmo-2019-keynote-522-stokes-adjuvant-hopes-keytruda>.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe